

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1971 - N° 282

**IMMUNOLOGIE ET IMMUNOTHÉRAPIE
DES TUMEURS CÉRÉBRALES
(à propos de 43 observations)**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 16 Décembre 1971
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Paul TROUILLAS
Interne des Hôpitaux
Licencié-Maître ès Sciences

né le 19 Décembre 1943

à LYON (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552625_0004

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1971 - N°

**IMMUNOLOGIE ET IMMUNOTHÉRAPIE
DES TUMEURS CÉRÉBRALES
(à propos de 43 observations)**

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 16 Décembre 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Paul TROUILLAS

Interne des Hôpitaux
Licencié-Maître ès Sciences

né le 19 Décembre 1943

à LYON (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

M. F. R. BRANGE-BLANCHE

Année 1971 - 1972

IMMUNOLOGIE ET IMMUNOTHÉRAPIE
DES TUMEURS CÉRÉBRALES
(à propos de 53 observations)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 18 Décembre 1971
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

PAUL TROUILLAS

Interne des hôpitaux
Ecole Supérieure de Médecine

né le 18 Décembre 1943

à LYON (France)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
U.E.R. GRANGE-BLANCHE

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

Médecine — Grange Blanche - Directeur : Professeur GERMAIN D.
Alexis Carrel - Directeur : Professeur GIROD C.
Sud-Ouest - Directeur : Professeur TOLOT F.
Lyon-Nord - Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine - Directeur : Docteur CZYBA R. (Maître de Conférences
agrégré) -

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur MOUNIER-KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : M. CARRAZ M. (Maître de
Conférences Agrégé) -

Sciences odontologiques : Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Directeur :
Professeur R. GUILLET -

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUFAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature - Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie - Directeur : Professeur CHANEL J.

Institut universitaire de technologie n° 1 - Directeur :

Professeur FEUVRAIS L.

Institut universitaire de technologie n° 2 - Directeur :

Professeur GALLET, Directeur ENSAM -

Observatoire - Directeur : Professeur BIGAY J. H.

Physique nucléaire - Directeur : Professeur SARRAZIN A.

EXAMINATEURS DE LA THESE

. Président : Monsieur le Professeur P.F. GIRARD

. Assesseurs : Monsieur le Professeur M. DEVI

Monsieur le Professeur B. SCHOTT

Monsieur le Professeur Agrégé A. GARDE

Monsieur le Professeur Agrégé G. AIMARD

Monsieur le Professeur Agrégé CL. LAPRAS

Aux malades et aux familles qui ont
accepté notre traitement.

A la mémoire de mon Père

A ma Mère

Aux miens

A celle qui vient d'entrer dans ma vie

A mes amis

A L'ECOLE NEUROLOGIQUE LYONNAISE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Paul GIRARD

Neuropathologiste, séméiologiste, neurologue, neuro-biologiste, psychiatre poussant parfois ses analyses jusqu'à la sociologie, il domine sa génération et campe à Lyon une figure médicale comparable à celle de Th. ALAJOUANINE.

Alliant la rigueur à l'humanisme, le savoir à l'humour, il constitue au sens littéral du terme un maître.

Ses leçons de médecine expérimentale ont été à l'origine de notre vocation de neuro-immunologiste.

Qu'il trouve ici notre hommage admiratif et chaleureux.

A NOS MAITRES ET JUGES

Monsieur le Professeur M. DEVIC

Réflexion électronique, sens aigu de la décision diagnostique et thérapeutique font du Professeur DEVIC un homme d'action médical. Avec lui, la Neurologie trouve une rare dimension : l'efficacité. Nous avons été séduits par sa volonté de servir le malade, sa bienveillance extrême et sa capacité de rendre chaleureuse l'atmosphère de son service.

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour avoir bien voulu nous choisir comme collaborateur.

Monsieur le Professeur B. SCHOTT

Savant à l'ascèse sereine et organisée, le Professeur SCHOTT construit une oeuvre médicale. Son approche scientifique, sa manière de signifier la rationalité dans la finesse de notre langue ont éveillé notre respect admiratif.

Que le spécialiste des phénomènes immuno-allergiques périphériques naturels ne s'offusque de ce travail, consacré aux phénomènes immuno-allergiques centraux expérimentaux.

Monsieur le Professeur Agrégé A. GARDE

Que la clinique soit un art et une discipline de pensée, que l'action thérapeutique doive être l'obligation passionnée du praticien, personne ne peut mieux l'apprendre aux jeunes technocrates médicaux que le Professeur Agrégé A. GARDE. Profondément bon, l'homme est en outre attentif à la vie professionnelle et personnelle de ses élèves. Qu'il soit remercié pour ses leçons cliniques et la bienveillance qu'il a bien voulu nous témoigner.

Monsieur le Professeur Agrégé G. AIMARD

Intelligence et esprit critique en action, exerçant ses connaissances sur de vastes territoires médicaux, sensible aux méthodologies nouvelles, passionné par l'enseignement et persuadé de l'intérêt du travail collectif, le Professeur Agrégé G. AIMARD est un médecin moderne et talentueux auprès duquel nous sommes heureux de travailler. Il est à l'origine de notre engagement dans les voies de la neurologie et sa générosité nous a fourni les moyens matériels de la recherche. C'est dire le lien tout filial qui nous unit à lui.

Monsieur le Professeur Agrégé Cl. LAPRAS

Sans son enthousiasme, ce travail n'eût pas été commencé. Cette thèse est donc très largement la sienne. Nous avons toujours trouvé auprès de lui le soutien nécessaire ainsi qu'un dynamisme vigoureux. Il a su nous transmettre quelques éléments de son esprit chirurgical, pour lequel nous avons le plus grand respect.

A CEUX QUI ONT CONTRIBUE A LA REALISATION DE CE TRAVAIL

Monsieur le Professeur J. LECUIRE

Monsieur le Professeur L. MANSUY

Monsieur le Professeur G.E. ALLEGRE

Ils ont accepté l'application de l'immunothérapie dans leurs services, même dans ses premières modalités complexes et ont porté à nos travaux un intérêt qui nous a profondément touché. Qu'ils soient ici remerciés pour leur compréhension et leur constante bienveillance.

A Monsieur le Professeur F. LHERMITTE
Directeur du groupe national de recherches immunopathologiques
sur le système nerveux.

Il nous a fait l'honneur de nous accepter dans son groupe de recherches sur la sclérose en plaques. Nous sommes heureux d'ajouter un antigène à la liste des antigènes du système nerveux humain et d'offrir ce premier travail à la communauté scientifique, nationale et pluridisciplinaire, qu'il a su fonder.

Qu'il soit assuré de notre profonde admiration et de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il a récemment porté à ce travail.

AUX MAITRES PARISIENS QUI ONT GUIDE NOTRE RECHERCHE

Monsieur le Professeur G. MATHE

Il nous a conseillé la méthodologie de notre deuxième protocole et imposé la rigueur de l'analyse statistique. Ainsi ce travail entre-t-il dans la sphère des essais immunothérapeutiques dont il est le promoteur. Que ces quelques résultats, venus d'un disciple de province, puissent contribuer à l'aboutissement de son oeuvre.

Monsieur le Docteur P. BURTIN

Directeur du laboratoire d'immunologie du centre de recherches scientifiques sur le cancer.

Son autorité mondiale en matière d'antigènes carcino-embryonnaires a fourni la plus précieuse des cautions à l'antigène carcino-foetal que nous avons mis en évidence. Il a guidé notre méthodologie immunologique et jugé notre travail en ce domaine. De plus, nous lui sommes reconnaissant d'avoir cherché à donner une audience internationale à nos recherches.

AUX CO-AUTEURS DE CETTE THESE

Monsieur le Professeur M. TOMMASI

Tous les diagnostics histologiques utilisés dans ce travail ont été portés par lui. Son aide constante, ses conseils de modération en ce qui concerne l'interprétation des résultats histologiques de l'immunothérapie, sa bienveillance à notre égard, font que ce travail est très largement un travail de son laboratoire. Nous lui exprimons nos remerciements.

Monsieur le Professeur R. CREYSSEL

Il nous a permis de mener auprès de lui notre recherche immunologique et prodigué un véritable enseignement personnel. Nous lui devons d'avoir abouti à la mise en évidence de l'antigène carcino-fœtal.

Monsieur le Professeur Agrégé A. GOUTELLE

Sa participation à cette thèse est massive car il nous a confié le traitement d'un grand nombre de malades. Il a suivi avec une amicale objectivité nos efforts, ainsi que le devenir de ses patients. Nous lui exprimons notre fidélité.

Messieurs les Docteurs A. THIERRY

J.P. DECHAUME

G. FISCHER

Ils ont bien voulu nous accorder leur collaboration alors que nous étions encore jeune interne. Nous avons découvert, avec eux et grâce à eux, les résultats d'un travail dont la caractéristique est d'être collectif.

Monsieur le Doyen M. CARRAZ et sa collaboratrice Madame VEVSERE
infatigables conseillers techniques.

Monsieur le Professeur Agrégé Cl. QUINCY
bienveillant conseiller scientifique.

Nos amis internes en neuro-chirurgie

P. BRET

J. BRUNON

R. DERUTY

R. RAVON

Loyaux compagnons de travail, ils ont puissamment contribué à la réalisation matérielle des protocoles.

AUX MAITRES QUI NOUS ONT CONDUIT A UNE APPROCHE NOUVELLE DE LA NEUROLOGIE

Monsieur Le Professeur Agrégé J. COURJON

Son sens de l'organisation, sa compétence à la fois rigoureuse et chaleureuse, ont fait de notre semestre à ses côtés un véritable apprentissage humain. Collaborateur fugitif, nous lui témoignons notre attachement.

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT

Il nous a initié à la neuro-génétique. En fait, nous avons découvert à ses côtés des dimensions médicales que nous ne soupçonnions pas. Son dynamisme, sa culture médicale, nous ont conduit à donner le meilleur de nous-mêmes. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur P. RAVALT (*in memoriam*)

Il avait guidé chaque étape de notre carrière médicale. Sa mort nous a profondément touché.

Monsieur le Professeur M. PLAUCHU

Monsieur le Professeur M. GIRARD

Monsieur le Professeur P. GALY

Monsieur le Professeur M. LEVRAT

Monsieur le Professeur R. LAMBERT

Monsieur le Professeur J. PASQUIER

Monsieur le Professeur E. LEJEUNE

Monsieur le Professeur G. VIGNON

Monsieur le Professeur R. FROMENT

Aux camarades de notre promotion d'Internat

A nos collègues assistants de l'Hôpital Neurologique

A Christian TREPO et Guy CHAZOT

Chers compagnons de recherche.

S O M M A I R E

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE - BASESTHEORIQUES DE L'IMMUNOLOGIE DES TUMEURS CEREBRALES

CHAPITRE 1 : L'ANTIGENICITE TUMORALE

CHAPITRE 2 : LA NATURE DES REACTIONS IMMUNITAIRES DE L'HOTE.

CHAPITRE 3 : LES LOIS DE L'IMMUNOLOGIE DES TUMEURS.

CHAPITRE 4 : L'IMMUNOTHERAPIE ANTITUMORALE.

CHAPITRE 5 : LE CERVEAU EST-IL UN SITE IMMUNOLOGIQUE PRIVILEGIE ?

CHAPITRE 6 : LES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL SONT ELLES IMMUNOLOGIQUEMENT PRIVILEGIEES ?

DEUXIEME PARTIE - METHODES ET MALADES

CHAPITRE 7 : METHODES THERAPEUTIQUES

CHAPITRE 8 : 43 OBSERVATIONS D'IMMUNOTHERAPIE

TROISIEME PARTIE - RESULTATS THERAPEUTIQUES DE L'IMMUNOTHERAPIE DES GLIOMES.

CHAPITRE 9 : ANALYSE DES RESULTATS

QUATRIEME PARTIE - DONNEES BIOLOGIQUES TIREES DE L'IMMUNISATION DES GLIOMES

CHAPITRE 10 : L'ANTIGENE CARCINO-FOETAL

CHAPITRE 11 : IMMUNISATION HUMORALE ANTI-GLIOME

CHAPITRE 12 : IMMUNISATION CELLULAIRE ANTI-GLIOME

CHAPITRE 13 : CORRELATIONS IMMUNO-CLINIQUES

CONCLUSIONS

I N T R O D U C T I O N

Lorsque nous commençons ce travail, en 1968, l'immunologie des tumeurs cérébrales humaines n'est pas connue. On ignore si ces tumeurs échappent à la loi du "Site immunologique privilégié" cérébral et si elles possèdent, à l'instar de la plupart des tumeurs animales et humaines, des néo-antigènes tumoraux, c'est à dire des substances nouvelles capables de déclencher une réponse immunologique.

L'immunothérapie moderne, dont les promoteurs sont G. MATHE et C.M. SOUTHAM, ne leur a jamais été appliquée. Et, l'on est loin de penser que le caractère jeune et blastique de certaines tumeurs gliales s'accompagne d'un retour à une structure biochimique embryonnaire. On est encore plus loin de penser que de telles perturbations biochimiques peuvent être provoquées par un seul et même virus oncogène.

On ne dispose alors que de deux éléments :

- le rejet possible de la greffe intracérébrale d'un gliome transplantable, chez des souris préimmunisées avec le même gliome.(357)

- l'observation de Ivan BERTRAND et H.M. MANNEN (31) concernant l'infiltration fréquente des astrocytomes par des éléments lymphocytaires.

En 3 ans, le protocole d'auto-immunothérapie que nous avons proposé en 1968 au corps médical de l'Hôpital neurologique aura permis, non seulement d'améliorer de façon significative le pronostic de 43 malades, mais encore de préciser trois points de pathologie générale :

- la rupture de la tolérance du cerveau aux cellules tumorales, dans le cas des gliomes.

- l'auto-antigénicité des gliomes, c'est à dire l'existence à leur niveau de substances capables de déclencher, chez l'hôte lui-même, des réactions immunitaires, en particulier de type "allergique".

- Enfin, le caractère foetal et strictement spécifique de l'antigène des tumeurs astrocytaires, constitué par une lipo-protéine du cerveau foetal disparaissant dans le cerveau adulte normal. Cet antigène est actuellement la troisième molécule carcino-embryonnaire isolée, chez l'homme.

La présence constante de cet antigène, dans les tumeurs astrocytaires, pose le problème d'un unique agent causal. On discute actuellement, en effet, l'origine virale des antigènes carcino-embryonnaires, certains virus oncogènes animaux étant capables d'en provoquer la formation.

L'existence de cet antigène ouvre d'autre part, la voie au diagnostic étiologique préopératoire des tumeurs cérébrales.

Sans doute, cette thèse n'épuise-t-elle pas la matière de l'immunologie des tumeurs cérébrales : il reste à plaquer sur la classification histologique des néoplasmes neurologiques une classification immunologique et à trouver les antigènes spécifiques des oligodendrogliomes, pinéalommes, épendymomes..., il reste à mettre en évidence in vitro, la sensibilisation des lymphocytes des malades à leur propre tumeur ; il reste à essayer d'autres protocoles d'immunothérapie. Nous sommes cependant heureux que l'école neurologique lyonnaise apporte les premiers résultats dans ce domaine.

Notre exposé se subdivise en 4 chapitres :

- les bases théoriques sur lesquelles nous avons fondé nos protocoles d'immunothérapie,
- la réalisation matérielle des protocoles et les 43 observations de tumeurs cérébrales traitées,
- les résultats cliniques et thérapeutiques,
- enfin, les résultats biologiques, neuropathologiques, immunologiques et biochimiques.

AVERTISSEMENT TERMINOLOGIQUE

Dans cette thèse sont employés les termes suivants :

- . Tissu autologue : du sujet lui-même.
- . Tissu syngénique : appartenant à un sujet de même
(anciennement:isologue) génotype (lignée pure ou frère
jumeau homozygote).
- . Tissu allogénique : appartenant à un sujet de la même
(anciennement:homologue) espèce (de génotype différent).
- . Tissu xénogénique : appartenant à un sujet d'espèce
(anciennement:hétérologue) différente.

P R E M I E R E P A R T I E

BASES THEORIQUES DE L'IMMUNOLOGIE DES TUMEURS CEREBRALES

- Données actuelles sur l'immunologie générale des tumeurs
 - Chapitre 1 : L'antigénicité tumorale.
 - Chapitre 2 : La nature des réactions immunitaires de l'hôte.
 - Chapitre 3 : Les lois de l'immunologie des tumeurs.
 - Chapitre 4 : L'immunothérapie antitumorale.
- Données actuelles sur l'immunologie du système nerveux
 - Chapitre 5 : Le cerveau est-il un site immunologique privilégié ?
- Données expérimentales sur l'immunologie des tumeurs cérébrales
 - Chapitre 6 : les tumeurs du système nerveux central sont-elles immunologiquement privilégiées ?

L'immunologie des éléments néoplasiques développés dans l'encéphale revêt un intérêt théorique certain. Elle constitue en effet le lien d'interférence privilégié de deux immunologies très particulières, de connaissance récente et encore incomplète :

l'immunologie des tumeurs et l'immunologie du système nerveux.

Il nous paraît indispensable d'exposer de façon très détaillée les connaissances récentes en ces deux domaines, avant d'envisager les trop rares données de l'immunologie des tumeurs du système nerveux périphérique et central, obtenues chez l'animal et chez l'homme.

Ainsi le lecteur pourra-t-il intégrer les résultats obtenus par nous dans les tumeurs cérébrales humaines à l'ensemble des données de l'immunologie carcinologique.

DONNEES ACTUELLES SUR L'IMMUNOLOGIE GENERALE DES TUMEURS

L'idée que des réactions immunitaires puissent être mises en jeu dans les cancers est presque aussi ancienne que la connaissance de leur intervention dans les processus infectieux : elle remonte à la fin du siècle dernier. Mais la preuve que les tumeurs sont véritablement objet d'immunologie, c'est à dire porteuses d'antigènes spécifiques, ne date que de 1953.

Depuis cette date, le développement de l'immunologie tumorale a été rapide dans le domaine des néoplasmes expérimentaux animaux, lent dans le domaine des néoplasmes humains. De grandes revues générales font, pratiquement d'année en année, le point des connaissances.

Telles sont les études de GORER (143), de OLD et BOYSE (319), de SJÖGREN (369), de KLEIN (215), de ROWE (350), d'ALEXANDER (4), de SMITH (372), de KLEIN à nouveau (221), des HELLSTRÖM (175).

La présente étude ne prétend pas être exhaustive. Elle vise à reclasser de façon personnelle les données de littérature et à mettre en évidence les phénomènes expérimentaux transposables à l'homme. Le chapitre 3 propose une synthèse des mécanismes immunitaires en présence du cancer.

Le chapitre 4 fait le point de l'ensemble des essais immunothérapeutiques jusqu'à là entrepris.

C H A P I T R E 1

"L'ANTIGENICITE TUMORALE

I - Les modèles expérimentaux animaux

FOLEY (124), en 1953, travaillant des tumeurs induites par le méthylcholanthrène chez la souris, attire l'attention sur la présence dans ces tumeurs de néo-antigènes, capables de provoquer le rejet d'une greffe tumorale en système syngénique. L'importance de la découverte est reconnue un peu plus tard par PREHN et MAIN (330) : l'acquisition de caractères néoplasiques d'une cellule se double de l'acquisition de caractères biochimiques nouveaux, qui en font une cellule véritablement étrangère à son propre organisme. Le phénomène est général, s'appliquant aux tumeurs virales comme aux tumeurs chimioinduites, avec cependant des modalités différentes selon l'éthnologie. Les mises au point de PREHN (334), de OLD et BOYSE (319), de SJÖGREN (369), de HELLSTRÖM et MÖLLER (170), de HADDOW (162), de KLEIN (215), contribuent à établir la notion de "Tumor Specific Transplantation Antigen" (T.S.T.A.), soit d'antigène de transplantation tumoral spécifique.

Depuis, cette dénomination générale est abandonnée car, d'une part de nombreux antigènes tumoraux donnent lieu à d'autres phénomènes immunologiques que le rejet de greffe, d'autre part, leur caractère rigoureusement spécifique est discuté. Il paraît donc légitime, avec la plupart des publications actuelles de ne plus parler que 'd'antigènes associés au cancer' (Tumor associated antigens). En pratique, le terme d'antigène tumoral convient.

1) - Tumeurs virales

Le caractère fondamental des antigènes de ces tumeurs est d'être spécifique du virus inducteur.

On sait, depuis le travail fondamental de OLD et BOYSE (319), qu'il existe 2 types, ou plutôt 2 familles d'antigènes :

- les antigènes de transplantation,
- les antigènes "d'autres types" ("T" antigens ; "C.F. antigens" ; "Neoantigens") que nous appellerons "antigènes inducteurs d'anticorps".

Les deux types d'antigènes peuvent exister isolément ou coexister. Le problème de leur rapports n'est pas encore résolu, car la nature chimique des antigènes de transplantation est difficile à déterminer. Bien que les HELLSTRÖMS (175) admettent qu'ils n'ont rien de commun entre eux, la nature membranaire de nombreux antigènes "anticorps-formateurs" les met en position d'être de transplantation.

A) - Tumeurs induites par les virus à ARN (Acide Ribo Nucleique)

Avec LAW (238) il faut insister sur la caractéristique fondamentale de ces tumeurs : les antigènes tumoraux coexistent avec les antigènes viraux et n'en sont pas forcément distincts.

Plutôt que d'énumérer les antigènes propres à chaque tumeur, nous prendrons pour type les leucémies et sarcomes murins.

On distingue dans ces tumeurs 3 types d'antigènes (242) :

1) - Des antigènes viraux que l'on subdivise en :

a) antigènes de l'enveloppe virale, eux mêmes répartis en :

- antigènes de groupe superficiels
- antigènes de type (virus de MOLONEY, de GRAFFI)
- antigènes dépendants de l'hôte

b) antigènes viraux internes ou "antigène de groupe profond", eux mêmes subdivisés en antigènes communs à toutes les leucoses et sarcomes de la souris (GS₁) et antigènes communs à tous les virus oncogènes des mammifères (GS₃).

2) - Des antigènes cellulaires membranaires dont certains sont induits de façon certaine par le virus, tel l'antigène G des cellules de la leucémie de GROSS ou l'antigène FMR des autres leucémies murines.

3) - Des antigènes cellulaires solubles qui peuvent être superposés aux antigènes précédents ("G" soluble ; "FMR" soluble).

Au total, les antigènes membranaires apparaissent à la fois comme antigènes de transplantation et antigènes inducteurs d'anticorps ; les antigènes viraux internes et cellulaires solubles comme seulement inducteurs d'anticorps.

- . Ce schéma peut être appliqué aux virus du groupe de leucémies et sarcomes aviaires. Ainsi les virus des myéloblastoses aviaires, et le virus du sarcome de ROUS partagent-ils un antigène viral de groupe, l'antigène GS ("Group Spécific"), et des antigènes cellulaires membranaires.

- . Quant aux antigènes viraux du virus de la tumeur mammaire de la souris (virus de BITTNER), ils sont inducteurs d'anticorps neutralisants. La présence dans le sérum de femmes porteuses de cancer du sein, d'anticorps neutralisants pour le virus de BITTNER, est actuellement l'un des arguments les plus solides en faveur de l'origine virale de ces tumeurs mammaires humaines (65).

En résumé, les antigènes viraux spécifiques inducteurs d'anticorps dominent la question des virus cancérogènes à ARN. Les antigènes "GS" comportent des éléments communs à l'ensemble de ces virus et unifient ce type de cancérogénèse.

B) - Tumeurs induites par le virus à A.D.N. (Acide Desoxy Ribonucléique.

Elle possèdent 3 caractères fondamentaux :

- 1) Elles ne comportent aucune autre antigénicité que l'antigène tumoral. Le virus est immunologiquement masqué, ce qui correspond bien à la faculté du génome de ces virus de s'intégrer au génome viral.
- 2) L'antigène tumoral est distinct des antigènes du virus.
- 3) Les antigènes tumoraux sont indépendants de l'espèce et du type histologique des cellules cancérisées.

Le groupe des virus à ADN est hétérogène et comporte 3 sous-groupes essentiels :

- les Papova virus
- les Adéno virus
- les Herpes virus.

- 1) - Les Papova virus (Papillome de Shope, Polyome, Vacuolizing virus ou SV 40).

Historiquement, c'est dans les tumeurs induites par le virus polyome chez la souris que SJÖGREN et coll. (367) et HABEL (158 - 159) ont découvert séparément et pour la première fois un antigène tumoral viro-induit.

Depuis il a été établi que l'équipement antigénique des tumeurs induites par les Papova-virus comporte :

- un antigène de transplantation, au niveau de la membrane cellulaire.
- deux antigènes "inducteurs d'anticorps" :
 - . un antigène au niveau de la membrane cellulaire détectable par immunofluorescence.
 - . un antigène au niveau du noyau, détectable par immunofluorescence.

2) - Les Adéno-virus

Fréquemment mis en évidence chez l'homme, les Adéno-virus 12, 18 et 31 se sont révélés oncogènes pour certaines cellules animales, en particulier celles du hamster.

HUEBNER (195) a pu montrer l'existence d'un antigène anticorps formateur nucléaire, dénommé néo-antigène ou antigène T.

Les antigènes viraux sont en principe absents de la tumeur. Cependant, TRENTIN (408) a pu montrer que les antigènes viraux sont capables d'induire une immunité de transplantation contre des cellules transformées par le même adéno-virus. On admet donc actuellement un antigène de surface viro-induit.

3) - Les Herpes-virus oncogènes

Ils sont intéressants pour le neurologue car à l'origine d'une neurolymphomatose maligne de la poule, la maladie de MAREK.

Il semblent d'autre part, qu'ils fassent exception aux lois du groupe des virus ADN dans la mesure où les virus peuvent être présents dans les tumeurs. De fait, NAZERIAN et PURCHASE (313) démontrent la présence d'un antigène nucléaire et cytoplasmique dans les cellules transformées, correspondant au virus de MAREK.

C) - Tumeurs animales spontanées, virales ou présumées telles.

On a longtemps considéré ces tumeurs comme non-antigéniques : de fait, les expériences de transplantation à l'intérieur des lignées présentant ces tumeurs, ne permettent pas de mettre en évidence une quelconque immunité, y compris pour des tumeurs parfaitement connues comme virales.

(125 - 330 - 343). En fait, MORTON (308) et WEISS et coll. (423) ont démontré qu'il existait une tolérance de certaines lignées de souris au virus à ARN de la tumeur mammaire (BITTNER), probablement due au très jeune âge auquel elles sont infectées. Mais des facteurs génétiques peuvent intervenir.

Pour d'autres tumeurs spontanées, telles le lymphome des souris SJL/J (189), des antigènes communs sont mis en évidence : mais là aussi, l'étiologie virale est très probable.

D) - Propriétés des antigènes tumoraux viro-induits chez l'animal

1) Sur le plan qualitatif, certaines propriétés découlent directement de la spécificité virale.

- Des cancers de morphologies proches induits par l'action de virus différents sur un même type cellulaire ont des antigènes différents. Ainsi les lymphomes provoqués par les virus de GROSS et de MOLONEY (ARN), (214 - 428) sont-ils antigéniquement différents, de même que les sarcomes respectivement induits par les virus polyome et SV 40 (ADN).

- Par contre, des cancers d'histopathologie différente induits par le même virus ont des antigènes communs. C'est le cas pour les tumeurs très différentes induites par le virus polyome, allant du carcinome au sarcome, qui possèdent les mêmes antigènes.

2) La notion d'antigènes tumoraux "individuels" pour chaque cancer, surajoutés aux antigènes directement viro-induits, commence à se faire jour.

A l'aide de méthodes très sensibles, VAAGE (415), HEPPNER et PIERCE (184), parviennent à détecter des antigènes de transplantation "individuels" dans des carcinomes mammaires spontanés de la souris.

Les études sont trop peu nombreuses pour conclure. Mais d'ores et déjà, les HELLSTRÖM (175) considèrent que ces antigénicités individuelles correspondent à des différences génétiques d'origine cellulaire, pour un même virus inducteur.

3) Sur le plan quantitatif, la force de ces antigènes (quantité d'antigénicité) est très variable.

Ainsi les lymphomes murins induits par le virus de MOLONEY sont-ils fortement antigéniques (214), alors que les lymphomes histologiquement comparables induits par le virus de GROSS sont faiblement antigéniques (212).

Des différences individuelles quantitatives entre tumeurs induites par le même virus sont notées.

Pour un même virus, les tumeurs induites après une courte période de latence sont plus fortement antigéniques que les tumeurs obtenues après une longue période de latence (369 - 335).

E) - Signification des antigènes tumoraux-viro-induits.

Sauf dans le cas des virus à ARN, où certains antigènes sont constitués par les éléments viraux eux-mêmes, les mécanismes intimes qui produisent l'antigénicité tumorale ne sont pas encore connus avec précision. La nature chimique elle-même des antigènes tumoraux n'est pas connue.

Par contre, il est prouvé que les antigènes tumoraux s'accompagnent toujours de la présence du génome viral dans la cellule néoplasique. Que cette présence consiste en une intégration au génome de la cellule hôte, comme le cas est probable pour les virus à ADN, ou en une association plus lâche aux mécanismes biochimiques cellulaires (virus ARN), on peut dans tous les cas mettre en évidence une "information génétique dérivée du virus", selon la formule de G. KLEIN (215).

Aussi, l'antigène tumoral est-il largement utilisé en carcinologie virale, comme "marqueur" cellulaire, fournissant l'indication formelle de la présence du virus.

Le mécanisme viral d'induction positive, ou au contraire de dérégulation d'opérons réprimés n'est nullement démontré : on parle simplement de "phénotype biochimique" nouveau.

2) - Tumeurs Chimio-Induites

Les tumeurs chimio-induite sont antigéniques. La preuve en est apportée par PREHN et MAIN (330) en 1957, dans le cas des sarcomes de souris induits par le méthyl cholanthrène. Il s'agit d'un phénomène général, comme l'ont montré OLD et BOYSE (319), PREHN (338), et SJÖGREN (369).

- 1) Classiquement, la caractéristique fondamentale est l'individualité antigénique des tumeurs (de même histologie) induites par un carcinogène chimique donné.

Les deux types d'antigènes, de transplantation et inducteurs d'anticorps, ont pu être mis en évidence : ils obéissent tous deux à la loi d'individualité.

La localisation de ces antigènes est membranaire (301 - 240).

- 2) Récemment, des antigènes de groupe ont été mis en évidence, en particulier dans le cas des hépatomes chimio-induits (1). La localisation de ces antigènes serait plutôt cytoplasmique.

La signification des antigènes tumoraux chimio-induits n'est pas encore claire. On suppose des altérations génétiques au hasard, probablement du type délétion et atteignant un grand nombre de loci génétiques. Les antigènes de groupe correspondraient à un mécanisme plus spécifique, à déterminer.

3) - Antigénicité tumorale et antigénicité carcino-embryonnaire

Apparemment opposés, antigènes tumoraux chimio-induits et viro-induits partagent cependant un grand nombre de propriétés communes, dont la plus fondamentale est celle d'être, quelquefois embryonnaires.

Enumérons d'abord quelques propriétés communes :

- 1) Les antigènes ne sont pas "obligatoires" dans la cancérisation (216 - 281). Une tumeur dotée d'antigénicité peut perdre celle-ci au cours de passages successifs sur l'animal, sans perdre sa virulence (135).
- 2) Des antigènes peuvent exister en l'absence de cancérisation, induits par des agents viraux ou chroniques (276 - 277). Ainsi "l'antigène tumoral" peut-il se retrouver dans des tissus apparemment sains et précancéreux.

On fait trois groupes d'expériences permettant de regrouper les mécanismes de la carcinogénèse :

- 1 - Les carcinogénèses chimiques peuvent donner lieu à des néosynthèses chimiques très stéréotypées et spécifiques.

Ainsi ABELEV (1) démontre-t-il la présence, dans les hépatomes de souris induits par le méthyl-cholanthrène, d'une "alpha globuline" qui n'est pas retrouvée dans les hépatomes induits par l'aflatoxine.

- 2 - Les carcinogènes chimiques sont des facilitants puissants de la carcinogénèse virale

Longtemps soupçonnée, l'action indirecte des carcinogénèses chimiques était surtout conçue comme immunosuppressive (336 - 261 - 248 - 387).

Dès 1968, OLD et coll.(320) démontrent la présence d'un antigène tumoral spécifique du virus de GROSS dans plusieurs tumeurs d'origine chimique.

En 1971, HUEBNER et coll.(196) confirment la présence d'un antigène de groupe viral (ARN) dans des cellules transformées par de la fumée de cigarette et étudient systématiquement la facilitation de la cancérisa-

tion virale par les agents chimiques. Le caractère universellement viral des tumeurs induites par les carcinogénèses chimiques n'est cependant pas encore établi.

- 3 - Carcinogènes chimiques et agents viraux donnent lieu à des "antigènes embryonnaires".

"L'alpha globuline" d'ABELEV (1), produite par l'hépatome au méthylcholanthrène est une molécule de type embryonnaire retrouvée dans le foie et le sérum foetal. STANISLAWSKI, URIEL et GRABAR (383) trouvent une molécule comparable dans les hépatomes de rat induits par le diméthyl-amino-azo benzène.

BALDWIN (21), BRAWN (40) démontrent la présence d'antigènes à la fois tumoraux et embryonnaires dans des sarcomes murins chimio-induits.

Parallèlement on trouve maintenant des antigènes tumoraux viraux de type ADN (SV 40) dans des ovules ou dans de nombreuses cellules embryonnaires (BARANSKA : 22). L'immunisation à l'aide de cellules embryonnaires peut protéger contre des greffes tumorales d'origine virale et réciproquement (76).

Au total, il ressort de l'ensemble des données expérimentales précédentes qu'un antigène à la fois tumoral et embryonnaire (carcino-embryonnaire), même apparemment induit par un carcinogène, peut parfaitement être d'origine virale. Il a d'autant plus de chances d'être viral qu'il est commun aux tumeurs de même histologie, les antigènes de groupe viraux étant la règle et les antigènes de groupe chimio-induits encore l'exception.

Cette donnée est fondamentale pour l'interprétation des résultats obtenus chez l'homme et des résultats de notre travail.

II - Les antigènes tumoraux humains

Les limites éthiques de la recherche et l'absence de "lignées pures" ont apporté un certain retard à l'étude immunologique globale des tumeurs humaines. Cependant, des antigènes tumoraux ont pu être mis en évidence et leur structure biochimique est paradoxalement mieux connue que celle de la plupart des antigènes tumoraux animaux.

1) Deux modèles humains proches des modèles expérimentaux : lymphome de BURKITT et hépatome

a) Le lymphome de BURKITT, tumeur humaine très probablement virale

Cette tumeur osseuse, initialement localisée aux mandibules, est essentiellement une maladie africaine, rare, survenant chez les enfants de 5 à 7 ans. On la retrouve en fait hors du continent africain, en Nouvelle Guinée, à Singapour et même au Canada. Histologiquement, elle se caractérise par un regroupement de cellules lymphoréticulaires en foyers sarcomateux.

Dès 1962 est isolé, in vitro, un agent viral de type herpétique (ADN) à partir de prélèvements biopsiques de tumeurs de BURKITT.

En 1964, EPSTEIN et BARR (105 - 106) reconnaissent un agent viral dans les cellules lymphoblastiques de BURKITT et dans la culture de biopsie d'une tumeur abdominale. Depuis, cet herpes virus, isolé, photographié, couramment appelé "Virus d'Epstein Barr", a suscité de nombreuses recherches séro-épidémiologiques. Il lui correspond un antigène tumoral de surface inducteur d'anticorps.

Grâce aux auto-anticorps circulants qu'il suscite à un taux élevé, cet antigène a été retrouvé dans la plupart des lymphomes de BURKITT, mais aussi dans le carcinome du nasopharynx, (Nasopharynxcarcinoma : NPC), et dans les cellules de mononucléose infectieuse.

Or un herpes-virus a précisément été mis en évidence dans les cellules cultivées du NPC (G. de THE).

Le caractère carcinogène de ce virus est fortement suggéré par les études de HENLE (183), mais G. de THE (399) insiste sur la prudence avec laquelle on doit lui imputer la responsabilité totale de la carcinogénèse.

Dans ces conditions, on se trouve avec une grande probabilité devant un modèle superposable aux modèles animaux. On a affaire à un antigène tumoral par virus ADN classique :

- spécifique de virus

- retrouvé dans les différents types de tumeur induite par le même virus : le polymorphisme des tumeurs réalisées est classique chez les virus ADN.

- retrouvé systématiquement - fait fondamental - dans toutes les tumeurs de même type anatomo-clinique (lymphome de BURKITT ou carcinome du naso-pharynx). Ce dernier caractère pourra être invoqué comme argument de présomption de l'origine virale des antigènes tumoraux suivants.

b) L'hépatome humain, transposition des hépatomes animaux expérimentaux.

TATARINOV (395) démontre la présence, dans l'hépatome humain et dans le sérum des patients porteurs de l'hépatome, d'une alpha foeto protéine schématiquement superposable aux alpha foeto protéines des hépatomes chimio-induits d'ABELEV (1) et de STANISLAWSKI - URIEL - GRABAR (383). Comme chez les animaux, cette molécule embryonnaire est produite par les hépatocytes eux-mêmes. Comme chez l'animal, sa présence n'est pas constante (57). Comme chez l'animal, elle est spécifique de l'entité anatomo-clinique de l'hépatome et on ne la retrouve pas dans les cholangiomes.

Les études systématiques d'ABELEV (2), d'URIEL (414), de MASO-PUST (264) ont permis de préciser plusieurs points :

- la présence en grande quantité d' α foeto protéine dans le sérum humain foetal et à l'état de traces dans le sang du cordon ; son absence habituelle chez l'adulte. ABELEV (2) a pu la mettre en évidence par des méthodes ultra-sensibles chez les femmes enceintes.

- la plus grande fréquence de sa présence dans les hépatomes africains, particulièrement au Sénégal (414), par rapport aux hépatomes européens.

- son absence dans la plupart des autres cancers, même avec métastases hépatiques.

- sa présence dans un type anatomo-clinique précis : le Tératome gonadique. (2 - 264)

Des études encore plus récentes ont pu démontrer :

- sa présence au cours de certaines affections inflammatoires du foie, particulièrement l'hépatite virale,
- sa coexistence dans certains hépatomes avec l'antigène Australie, dont on sait maintenant qu'il est d'origine virale.

On a donc affaire à un antigène "carcino embryonnaire" qui est :

- particulier à des entités anatomo-cliniques, l'hépatome et le tératome,
- associé dans certains cas à une infection virale certaine.

2) - L'antigène "carcino-embryonnaire" colique

En 1965, GOLD et FREEDMAN (136) décrivent dans les tumeurs digestives un antigène, absent de la muqueuse intestinale adulte normale, mais retrouvé dans l'intestin foetal : ils nomment cet antigène "carcino-embryonnaire" (ACE). En 1966, BURTIN et S. Von KLEIST (222) décrivent 3 antigènes tumoraux des tumeurs coliques dont l'un s'identifie à l'antigène de GOLD et FREEDMAN ; ils isolent ce dernier en 1969 (223).

Il s'agit probablement d'un véritable auto-antigène, chez l'homme, puisque GOLD (137) a pu mettre en évidence des anticorps circulants chez les malades porteurs de cancers coliques, avec des méthodes très sensibles. La substance passe dans le sang et peut y être dosée (403). Elle a pu être isolée : il s'agit d'une glycoprotéine de mobilité β .

L'antigène est présent dans toutes les tumeurs intestinales de type glandulaire, dans tous les cancers gastriques et dans leurs métastases. Il existe vraisemblablement dans certains cancers pancréatiques et certains hépatomes, mais non dans les cancers de l'oesophage et du pharynx.

Par immunofluorescence, BURTIN (58) a pu montrer sa localisation apicale dans les tumeurs différenciées et dans l'intestin foetal. Dans les tumeurs plus indifférenciées, l'ACE est décelé sur tout le pourtour cellulaire et se comporte comme les "antigènes de surface" des modèles animaux. Hellström et Coll. (178 179) démontrent la présence de réactions immunitaires lymphocytaires à l'égard d'un facteur commun aux cellules coliques en culture, qui est très probablement l'antigène carcinoembryonnaire de surface.

HELLSTRÖM et coll. (181) admettent la possibilité de l'étiologie virale de ces antigènes carcinoembryonnaires : "Obviously, such antigens may still be virus-associated, since a virus may be responsible for "turning on" their production or "turning off" the synthesis of some hypothetically "masking" normal cell surface constituent".

3) - Les antigènes tumoraux humains non isolés ou supposés

Plusieurs types anatomo-cliniques de tumeurs humaines comportent des antigénicités croisées, sans que l'antigène en cause soit biochimiquement connu.

A) Mélanomes :

MORTON et coll. (309) démontrent en 1968 la présence d'antigènes croisés entre mélanomes, cependant que LEWIS et coll. (245) insistent en 1969 sur l'existence d'antigènes individuels. En fait, on admet actuellement qu'il existe 2 types d'antigènes :

- des antigènes cytoplasmiques "de groupe", spécifiques du mélanome, donnant lieu à des anticorps qui peuvent constituer dès maintenant un critère diagnostique.
- des antigènes de membrane qui semblent plus individuels.

B) Sarcomes :

MORTON et coll. (310) démontrent en 1969 la présence d'antigénicités communes entre divers types de sarcomes (chondrosarcomes, fibrosarcomes, ostéosarcomes, sarcomes d'Ewing).

C) Neuroblastomes :

(voir infra : immunologie des tumeurs nerveuses).

D) Tumeurs Vésicales :

Une antigénicité croisée est mise en évidence en 1970 par BUBENIK et coll. (47 - 48).

E) Tumeur ovariennes :

Tumeurs testiculaires (de type histologique malheureusement mal précisé) carcinomes du sein, carcinomes du poumon (histologie non précisée) présentent respectivement selon HELLSTRÖM (181) des antigénicités croisées spécifiques du type histologique.

4) - Propriétés des antigènes tumoraux humains

A) Spécificité histologique : Ainsi semble se généraliser la notion d'antigènes tumoraux spécifiques d'un type anatomo-clinique de tumeur ou d'un nombre limité de types anatomo-cliniques (lymphome de BURKITT - carcinome du naso-pharynx ; hépatome - tératome).

Malheureusement tous les recoupements ne sont pas faits et toutes les tumeurs ne sont pas systématiquement étudiées avec des méthodes standardisées.

Ces antigènes ne s'opposent pas aux antigènes des tumeurs animales. Il est déjà clair que les antigènes poly-tumoraux, (BURKITT) sont en rapport avec des virus oncogènes à ADN, qui montrent chez l'animal leur aptitude à Cancériser plusieurs tissus.

Par contre, les virus oncogènes à ARN sont connus pour leur stricte spécificité histopathologique chez l'animal et pourraient rendre compte du phénomène : "un cancer = un antigène". Aucune preuve n'est encore apportée dans ce sens.

B) Constitution biochimique.

L'alpha-foeto-protéine est une α globuline, l' "ACE" du colon un β glyco protéine. Aucune conclusion métabolique ne peut encore être tirée.

Il reste que le caractère carcino-embryonnaire des antigènes tumoraux apparaît comme singulièrement fréquent chez l'homme, comme le confirmera notre travail.

La pièce fondamentale qui manque à l'édifice est le caractère carcino-embryonnaire de l'antigène présumé viral de BURKITT : aucun travail n'a encore été effectué sur ce sujet.

Conclusion

On en est donc arrivé à la conception générale que les tissus néoplasiques se comportent comme un tissu équivoque, à la fois partie de l'organisme et étranger à celui-ci. Cependant l'antigénicité tumorale est en général faible. Chez l'animal, le plus fort des antigènes tumoraux est faible en comparaison des antigènes tissulaires d'histocompatibilité tel celui qui est régi par le locus H₂ de la souris.

L'auto immunisation anti-tumorale est donc elle-même faible (210 - 319) le plus souvent. Nous en étudions maintenant les modalités.

C H A P I T R E 2

NATURE DES RÉACTIONS IMMUNITAIRES DE L'HÔTE

I - Les modèles animaux

Les antigènes tumoraux donnent lieu aux deux grands modes de réactivité immunologique : la réponse humorale par anticorps et l'hypersensibilité retardée dont le support est le lymphocyte. Mais en matière de cancer -plus qu'ailleurs- ces deux types de réponses inter-réagissent entre eux selon des modalités complexes.

1) - La réponse humorale par anticorps

A) Production d'anticorps :

On a longtemps cru que ce type de réponse était fondamental, car les premiers travaux étaient influencés par l'immunologie sérologique classique et portaient sur les leucémies expérimentales (142 - 430), c'est à dire sur des tumeurs circulantes. Dans la plupart des leucémies animales, des anticorps ont pu être mis en évidence.

Cependant, dans les tumeurs solides expérimentales la présence d'anticorps n'est absolument pas systématique.

L'explication du phénomène a pu en être fournie grâce aux méthodes d'immunofluorescence : non seulement, les cellules leucémiques sont circulantes, mais elles semblent comporter de plus nombreux sites antigéniques de surface que les autres cellules tumorales (215).

De façon générale, la capacité de produire des anticorps est liée à la concentration de ces antigènes de surface (216).

B) Effet des anticorps

Les méthodes de cytotoxicité in vitro, mesurant la destruction des cellules-cibles tumorales en présence de sérum et de complément lors de contacts courts (142), ou longs (169 - 168), permettent d'avoir une idée de l'efficacité anti-tumorale des

anticorps in vivo.

L'efficacité in vitro des anticorps est fonction de la concentration des sites antigéniques de surface (430 - 297). L'effet cytotoxique est net pour les leucémies et lymphomes murins (216) ; il l'est beaucoup moins pour les carcinomes et les sarcomes. L'effet cytotoxique demande une quantité seuil d'anticorps (430). Il est nettement augmenté pour les sarcomes murins par une immunisation à l'aide des cellules de la tumeur primitive enlevée.

Pour l'heure, la transposition de cet effet cytotoxique in vitro à la destruction des cellules tumorales in vivo par l'hôte est problématique.

Sans doute, comme dans le rejet de greffe allogénique de tissu normal, existe-t-il une composante humorale de la résistance aux tumeurs. L'attaque de la cellule tumorale "en surface" et la capacité de destruction de ces anticorps sont des arguments de probabilité (175).

2) - La réponse cellulaire

Rapidement, s'est cependant fait jour la notion que les anticorps jouaient un rôle mineur dans l'immunité anti-tumorale, alors que l'hypersensibilité retardée et l'immunité de transplantation, qui lui est apparentée (249) étaient fondamentales : elles sont toutes deux fondées sur le lymphocyte.

A) Résistance acquise aux transplantations tumorales

Travaillant les premiers sur lignées pures et tumeurs transplantables, les pionniers de ces expériences ont été GROSS (154), FOLEY (125), PREHN et MAIN (330) : ils démontrent que des animaux ayant subi une première greffe tumorale deviennent plus résistants à une deuxième greffe tumorale.

KLEIN et coll. en 1970 (210), apportent la preuve d'une immunité anti-tumorale chez les animaux porteurs d'une tumeur primitive (chimio-induite) autoimmunisés avec la même tumeur.

Cette résistance immunologique aux tumeurs est un phénomène général, valable pour les cancers viraux ou chimio-induits. Rares, sont les cas où cette résistance n'est pas notée (166).

Les mécanismes du rejet de greffe tumoral sont comparables à ceux du rejet de tissu normal (homogreffe) :

1) - Le rejet est spécifique de la tumeur avec laquelle l'animal a été immunisé (330).

- 2) - Il existe des réactions de "second set" aux greffes tumorales (369) (rejet plus rapide lors d'une deuxième greffe).
- 3) - L'irradiation totale de l'organisme supprime la réaction primaire anti-tumorale, comme celle de l'allogreffe, mais a peu d'effet sur les réactions de "second set".
- 4) - La thymectomie à la naissance déprime à la fois la réaction d'allogreffe et la résistance antitumorale (405).
- 5) - Le sérum anti-lymphocytaire supprime les 2 réactions (41).
- 6) - Les deux réactions peuvent être transmises par des lymphocytes et généralement non par les sérums.
- 7) - L'histopathologie des greffes autologues ou syngéniques en voie de rejet, montre une importante infiltration de lymphocytes et de plasmocytes. (6 - 347).
- 8) - Enfin, les lymphocytes détruisent les cellules-cibles in vitro (345 - 172).

B) Hypersensibilité retardée

CHURCHILL, en 1968, (72), a pu mettre en évidence une hypersensibilité retardée aux cellules d'un hépatome chez des souris immunisées avec la même tumeur.

C) Importance de l'immunité cellulaire

Expériences in vivo

Les éléments fondamentaux qui démontrent l'importance des lymphocytes dans le rejet tumoral sont les expériences de neutralisation de KLEIN (211). Des lymphocytes vivants d'animaux immunisés à un sarcome chimio-induit sont mélangés à des cellules vivantes de ce sarcome et inoculés à des souris irradiées (au système immunitaire détruit) : elles inhibent la greffe du sarcome. Les mêmes lymphocytes tués n'agissent pas, non plus que les sérums des animaux donneurs de lymphocytes. Les auteurs concluent au rôle prédominant des lymphocytes dans l'immunité anti-tumorale.

Par la même méthode, MIKULSKA (290) démontre que les lymphocytes prélevés 20 jours après l'ablation de la tumeur primitive sont actifs, alors que ceux d'animaux toujours porteurs de la tumeur sont inactifs. FEFER (116) prouve que les regressions spontanées du sarcome de MOLONEY correspondent à une activité neutralisatrice des lymphocytes.

Transmission de l'immunité antitumorale

A l'intérieur de lignées pures, l'acquisition de l'immunité anti-tumorale par un animal neuf peut être obtenue par parabiose avec un animal immunisé (121), ou mieux par l'injection endoveineuse de ces lymphocytes (290). Les cellules immunologiquement compétentes sont les lymphocytes des ganglions lymphatiques, les lymphocytes spléniques (495) ou les lymphocytes du canal thoracique.

Les macrophages péritonéaux du donneur (d'ailleurs toujours contaminés de lymphocytes) peuvent aussi transmettre l'immunité anti-tumeur.

Expériences in vitro

a) Cytotoxicité in vitro

YOSHIDA (434 - 435) montre que des lymphocytes spléniques d'animaux opérés de sarcomes s'agrègent autour des cellules du sarcome en culture et les détruisent. Cet effet est cependant mineur, comme le montrent ROSENAU et MORTON (348).

Avec des contacts de longue durée entre cellules tumorales (polyome) et lymphocytes sensibilisés, HELLSTRÖM (171) démontre un effet inhibiteur plus net presque aussi intense que dans les expériences d'histocompatibilité. Puis les HELLSTRÖM (172) démontrent l'activité de lymphocytes auto-immuns à l'encontre des cellules du propre sarcome de l'animal. L'acquisition de l'immunité par les lymphocytes est rapide - 3 jours après la greffe ; elle est favorisée par l'ablation chirurgicale de la tumeur, dans le cas d'une tumeur primitive. L'immunisation artificielle à l'aide de cellules vivantes irradiées à un effet peu net : (une seule injection paraît plus efficace qu'une immunisation itérative), alors que, on l'a déjà vu, elle paraît efficace sur le taux des anticorps cytotoxiques. Dans le sarcome viral de MOLONEY, les lymphocytes des animaux en évolution ont pratiquement la même activité que ceux des animaux en régression spontanée.

Les tumeurs spontanées de la souris qui ne donnent pas le rejet tumoral dans la lignée où les virus est endémique ont pu être testés : les lymphocytes présentent cependant une activité cytotoxique (LD) (184).

Dans le cas du papillome de Shope du lapin, qui régresse souvent (176), les lymphocytes des animaux en régression ou en évolutivité ont montré une activité cytotoxique.

De l'ensemble de ces expériences ressort le fait que la plupart des tumeurs induisent une immunité cellulaire, quelle qu'en soit leur évolution.

b) Transformation lymphocytaire in vitro

Le TTL (Test de Transformation Lymphoblastique) n'est pas un test d'immunité, mais de sensibilisation. Aucune étude préliminaire n'a été faite chez l'animal avant les travaux de STJERNSWÄRD sur l'homme.

°°

Au total, le lymphocyte apparaît comme la cellule fondamentale de l'immunité anti-tumorale. GRANGER et WEISER (148) ont cependant insisté sur le rôle possible du macrophage dans le rejet de greffe in vivo. TSOI et WEISER (413) ont pu montrer qu'une greffe de cellules sarcomateuses mélangées à des immun-macrophages anti-sarcome ne poussait pas : un macrophage neutralise une cellule tumorale.

D) Mécanisme de destruction cellulaire

Il est superposable à celui mis en évidence par ROSENAU et MOON (345) MÖLLER (303), WILSON (427), GINSBURG (133), ainsi que par GRANGER (149-150). Vérifié in vitro, il a aussi pu l'être in vivo (345).

Cinq grands traits le caractérisent :

- 1) Il nécessite globalement une cellule immune pour une cellule cible. Or moins de 10 % des lymphocytes d'un animal sensibilisé par un antigène sont immuns pour cet antigène.
- 2) La destruction rejaillit sur le lymphocyte qui se lyse à son tour, évoquant la libération d'un facteur toxique soluble (148).
- 3) La réaction ne dépend pas de la présence de complément.
- 4) L'irradiation des lymphocytes inhibe peu le phénomène de destruction.
- 5) La réaction est "en deux temps" :
 - a) Il y a d'abord adhérence directe et spécifique du lymphocyte à la cellule cible. Cette période dure quelques heures, précède tout aspect détérioré de la cellule cible et nécessite la mémoire immunologique, c'est à dire la sensibilisation spécifique. Elle est absolument nécessaire à la poursuite du processus.
 - b) La destruction s'accompagne de la transformation du lymphocyte en grande cellule pyroninophile. Elle ne nécessite pas la sensibilisation spécifique ; des lymphocytes non sensibilisés sont efficaces pour détruire des cellules cibles si l'adhérence a été réalisée à l'aide de la phytohémagglutinine ou à l'aide d'anticorps agglutinants.

Ainsi l'adhérence débouche-t-elle sur la destruction s'il existe une surface suffisante d'incompatibilité (192) : cette notion de la nécessité d'un contact étroit a été soulignée par la plupart des auteurs (345 - 303 - 427).

Les mécanismes de la destruction cellulaire ne sont pas encore rigoureusement connus : l'hypothèse la plus simple est que les lymphocytes posent à leur surface des anticorps spécifiques, grâce auxquels ils adhèrent à la cellule cible, puis la détruisent (205 - 143). La quantité de cette substance "anticorps - like" étant faible, la destruction ne se produit que pour les cellules lymphoïdes ayant établi une certaine surface de contact avec les cellules cibles.

Une autre hypothèse fait intervenir un "facteur toxique" non spécifique déclenché par le contact immunocyte-cellule cible.

RUDLE et WAKSMAN (352 - 353), GRANGER et KOLB (150 - 225) ont mis en évidence la présence d'un tel facteur dans le milieu de culture lors du contact entre lymphocytes immuns et cellules cibles. Plaide en faveur de cette hypothèse la destruction des lymphocytes concomitante de la destruction de la cellule cible.

E) Le rôle des macrophages

Avant de conclure, il faut noter que les macrophages immuns pourraient participer à la réaction antitumorale. En culture, on sait que des macrophages non immuns adhèrent massivement à des cellules s'ils ont été préalablement incubés dans des sérums anti-cellules.

D'autre part, des immuns-macrophages portent à leur surface des anticorps cytophiles (148) : il a pu être prouvé que ces anticorps, élués des macrophages étaient spécifiquement cytotoxiques pour les cellules cibles en présence de complément.

Au contact des cellules-cibles, les macrophages libèreraient un facteur toxique non spécifique distinct du facteur toxique lymphocytaire.

3) - Intégration des mécanismes cellulaires et humoraux anti-tumoraux

Il existe 3 types de réactions immunitaires anti-tumorales :

- 1 - La production d'anticorps, dont certains sont cytotoxiques.
- 2 - La production d'immuns-macrophages, porteurs d'anticorps identiques aux précédents.
- 3 - La réaction lymphocytaire cytotoxique.

A priori ces 3 réactions concourant au même but sont synergiques. Certaines expériences montrent cependant qu'il existe des éléments d'anti-

nomie entre la production d'anticorps et la réaction cellulaire.

A) - Modulation antigénique

En 1968, OLD (320 - 321) montre que des cellules de lymphome murin, porteuses de l'antigène de surface TL (détecté par des tests de cytotoxicité), perdent cet antigène lorsqu'elles sont greffées à des souris isologues pré-immunisées avec cet antigène TL. L'antigène réapparaît si la tumeur est transplantée à des souris non immunisées. Le terme de "modulation antigénique" est appliqué à ce phénomène.

Le même résultat peut être obtenu in vitro en préincubant les cellules avec des sérums anti-TL, avant de les transplanter. Bien que le phénomène de cette perte antigénique chez des animaux immunisés ne soit pas général (175), son mécanisme est le témoin d'une inhibition de phénomènes cellulaires par la production humorale d'anticorps.

B) - Le phénomène de facilitation ("enhancement") se rapproche du phénomène précédent. KALISS (204), MÖLLER (298 - 299 - 300) ont pu montrer que des anticorps peuvent faciliter la pousse de tumeurs transplantables, issues de tissus étrangers allogéniques ou syngéniques (45 - 46), qu'ils soient préincubés avec les cellules à greffer ou injectés au receveur. ATTIA et WEISS (15) montrent que les souris immunisées avec des cellules de carcinome mammaire fabriquent des anticorps facilitants pour le carcinome chez elles-mêmes et des souris de même lignée.

Les sérums d'animaux porteurs de tumeurs évolutives inhibent in vitro la destruction de leurs propres cellules tumorales par leurs propres lymphocytes (176), laquelle a lieu en l'absence du sérum. La protection est spécifique pour une tumeur donnée et peut être éliminée par absorption des sérums par les cellules.

Par contre, les sérums d'animaux porteurs de tumeurs en regression n'ont aucun effet protecteur vis à vis des lymphocytes auto-immuns (176) et comportent des anticorps cytotoxiques.

Le facteur protecteur semble bien être une immunoglobuline (175), mais cette molécule est biologiquement distincte des anticorps cytotoxiques, comme le prouve l'expérience précédente. La plupart des auteurs (35 - 46) pensent que ces molécules sont également distinctes biochimiquement des anticorps cytotoxiques. Il n'est pas impossible que les deux types d'immunoglobulines, l'une fixant le complément, l'autre ne le fixant pas, soient en compétition vis à vis des sites antigéniques de la cellule tumorale.

En conclusion, il faut citer ALEXANDER (4): "Tous les travaux concordent à indiquer que c'est l'action des lymphocytes immunisés qui est essentiellement responsable de la résistance des animaux immunisés contre les antigènes tumoraux spécifiques".

4) - L'efficacité réelle de l'immunité antitumorale naturelle

Le paradoxe fondamental de l'immunologie tumorale est la poursuite de l'évolution des tumeurs *in vivo*, alors qu'il existe une destruction efficace des cellules tumorales par les propres lymphocytes de l'animal *in vitro*.

En effet, dans pratiquement tous les systèmes tumoraux testés, l'immunisation antitumorale existe à l'état naturel ; et dans l'immense majorité des cas, les tumeurs se développent et tuent l'animal.

Cette immunité antitumorale est cependant agissante et utile comme le prouvent plusieurs expériences :

- La thymectomie néo-natale, qui effondre l'immunité cellulaire rend les animaux hyper-sensibles à l'oncogénèse virale, si bien que les seuls virus polyome ambiant d'un laboratoire peuvent induire des tumeurs (405).
- Les régressions naturelles de certaines tumeurs induites par des virus peuvent être abolies par des irradiations du système immunitaire ou l'administration d'immunosuppresseurs (6 - 115).

Il faut donc déterminer les facteurs qui rendent l'immunité antitumorale inefficace ou plutôt insuffisamment efficace.

Avec les HELLSTRÖM (175), on peut distinguer 5 facteurs :

A - Les réactions immunologiques "inappropriées"

La réaction immunologique elle-même comporte des aspects négatifs, comme ceux de la modulation antigénique et de la "facilitation" par anticorps non cytotoxiques. L'organisme lui-même semble bloquer une partie de l'efficacité de sa réponse immunitaire.

B - Les Immuno dépressions néoplasiques

Pour BURNET (54 - 55), la réponse immunitaire est la défense fondamentale opposée par l'organisme au développement néoplasique. Si le cancer éclot, c'est que la "surveillance immunologique" n'est pas assurée.

Certains modèles animaux permettent d'envisager une action immuno-suppressive des agents carcinogènes.

En 1957, PREHN et MAIN (330) expliquent l'apparition de tumeurs au méthylcholanthrène par un effet indirect d'immuno suppression, lequel laisserait "échapper" des cellules tumorales.

De fait, MALMGREN (261) avait montré que les carcinogènes chimiques dépriment la formation d'anticorps. LINDER (248), PREHN (335), BERENBAUM (28), STJERNSWÄRD (387 - 388 - 389) ont confirmé que ces substances chimiques, aux doses carcinogènes, provoquaient une dépression de l'immunité cellulaire à des antigènes tumoraux (ou non).

D'autre part, les virus carcinogènes sont connus comme dépresseurs des réponses immunitaires, humorales et cellulaires.

C - La tolérance spécifique aux virus carcinogènes

Ce facteur est indiscutable pour les tumeurs virales mammaires spontanées de la souris et paraît dû à un contact très précoce de l'appareil immunitaire de ces animaux et du virus, qui induit une tolérance spécifique (42 - 31 - 308). RUBIN (351) KLEIN et KLEIN (214) ont confirmé que des animaux mis en contact précocement avec des virus carcinogènes ont des réactions immunitaires très diminuées contre les antigènes tumoraux.

D - La stimulation antigénique insuffisante

OLD et BOYSE (319) émettent l'hypothèse que les très petites quantités de cellules néoplasiques, au début du processus, peuvent ne pas fournir une stimulation antigénique suffisante pour alerter le système immunitaire. Lorsque cette réaction immunitaire aurait lieu, elle serait dépassée par la tumeur, déjà importante.

E - La séquestration tumorale

CURRIE et BAGSHAW (83) ont pu montrer que les cellules tumorales in vivo sont entourées d'un "revêtement protecteur" ; SANFORD (355) montre que ce revêtement, pour des cellules de carcinome ascitique TA₃, peut être éliminé par la neuraminidase : il s'agit donc de mucopolysaccharides.

Tels sont les éléments actuellement invoqués pour expliquer le relatif échec de l'immunité vis à vis des cancers animaux. Sans doute, peuvent ils agir de façon synergique et variable selon les systèmes tumoraux et leurs étiologies. A moins qu'un facteur encore inconnu puisse expliquer ce phénomène, comme le suggèrent les HELLSTRÖM (175).

II - Réactions immunitaires dans les tumeurs humaines

Toutes les méthodes de détection de l'immunité antitumorale utilisées chez l'animal ont été transposées à l'homme, y compris les greffes tumorales.

L'ensemble des résultats fait apparaître une remarquable cohérence avec les résultats expérimentaux.

1 - Anticorps antitumoraux humains

La recherche de tels anticorps s'est longtemps heurtée à l'imperfection des protocoles, qui ne permettaient pas de séparer les antigènes tumoraux des antigènes tissulaires. Ce n'est qu'en utilisant des protocoles dans les rares "lignées pures" humaines (jumeaux univitellins) et surtout en système autologue - étudiant les propres réactions du malade à sa tumeur - qu'on a pu détecter des anticorps spécifiques.

KLEIN et coll. (217 - 218 - 219) démontrent la présence d'auto-anticorps anti-lymphome de BURKITT (immunofluorescence). Le taux de ces anticorps est important chez les malades répondant bien à la chimiothérapie ou en rémission, suggérant leur participation aux défenses de l'hôte (219). Ils ne sont cependant pas cytotoxiques in vitro.

Dans le mélanome malin, MORTON (309) démontre des anticorps spécifiques dans 60 % des cas, alors que 20 % de sérums témoins sont positifs.

Dans les sarcomes, MORTON (310) met en évidence des anticorps chez les malades porteurs de la tumeur, mais aussi chez certains de leurs parents.

Dans les cancers de colon, GOLD a pu montrer que l'antigène carcino-embryonnaire qu'il a découvert est auto-antigénique (137). Le fait est encore discuté.

Effet des anticorps anti-tumoraux humains

A la suite de KLEIN (219), HELLSTRÖM (173) est l'un des rares auteurs à avoir recherché l'efficacité destructrice des anticorps. Cet effet cytotoxique a pu être testé pour des sérums autologues à l'égard des propres cellules tumorales du malade, mises en culture. L'effet cytotoxique a pu être mis en évidence pour le neuroblastome, chez des malades opérés mais non chez des malades en évolution.

Au total, la littérature est encore très pauvre sur ce sujet.

2 - Immunité cellulaire antitumorale humaine

A - Hypersensibilité retardée

HUGHES et LYTTON (197) constatent l'existence d'intra-dermo-réactions positives à des extraits tumoraux autologues, alors que des extraits de tissus normaux ne déterminent aucune réaction. L'intensité de cette réaction est trouvée proportionnelle à celle de l'infiltration de la tumeur primitive par des cellules lymphoïdes (386). Les résultats les plus nets sont trouvés avec le mélanoblastome (112).

B - Rejet de greffe

Les greffes de tumeur chez l'homme constituent une pratique discutable et condamnée par la plupart des chercheurs. Les allogreffes relèvent de la curiosité scientifique malsaine, dans la mesure où elles constituent plus des greffes de tissu étranger que des greffes de tissu tumoral (les lois de l'histocompatibilité normale ont été dégagées par SNELL à l'aide d'allogreffes tumorales).

Seules les autogreffes ont un intérêt scientifique réel dans la mesure où elles permettent de tester spécifiquement l'immunité anti-tumorale des malades porteurs de cancer. SOUTHAM (381) a pu montrer que les défenses immunitaires sont capables d'éliminer une quantité plafond de cellules tumorales : cette quantité diminue avec l'état de réactivité immunitaire générale du receveur.

L'origine immunitaire du rejet de greffe tumoral a pu être mise en évidence lors de transplantations (surtout rénales) comportant des métastases microscopiques. En cas de poursuite du traitement immunosuppresseur, la greffe peut prendre et être mortelle (262) ; en cas de suspension du traitement immunodépresseur, elle peut être rejetée en même temps que l'organe greffé (429).

C - Le rôle des cellules immunitaires dans les tumeurs humaines

a) L'infiltration lymphocytaire

Elle est le médiateur fondamental des rejets des autogreffes tumorales chez l'homme (381). On la retrouve (à l'état naturel) dans les tumeurs primitives.

Dans les cancers du sein existe une infiltration de lymphocytes, de plasmocytes et d'immunoblastes, au sein et à la périphérie des tumeurs mammaires. Sa constatation a une valeur pronostique favorable, décelée dès 1959 par BERG (29) confirmée par HAMLIN (165).

Les études de BLACK et SPEER (33 - 34) sur les adénopathies satellites des tumeurs mammaires, récemment élargies par CHASSAIGNE (68), CAMBEILH (61), CUTLER (84), confirment ces résultats. L'existence dans les sinus des ganglions d'une histiocytose paraît correspondre à une défense de l'organisme et à un pronostic plus favorable.

Dans la maladie de HODGKIN, HOERNI (188) a pu montrer que le granulome polymorphe ressemble à celui qu'on peut induire expérimentalement par administration directe d'un antigène par voie intra lymphatique.

Une bonne représentation lymphocytaire est, selon LUKES (250), une indication pronostique favorable, alors qu'au contraire les aspects de déplétion lymphocytaire sont péjoratifs : cette notion est confirmée par REMI (342).

Dans ces conditions, la maladie de HODGKIN peut être conçue comme un sarcome réticulaire fortement antigénique, contre lequel se développe une réaction de défense lymphogranulomateuse (70).

b) Les expériences de neutralisation in vivo

Calquant les expériences de KLEIN et KLEIN (211) et de OLD (318), BRUNTSCHWIG (43) et SOUTHAM (379 - 380) réinjectent à des malades des quantités connues de leurs propres cellules tumorales mélangées à leurs propres lymphocytes (ou leucocytes). Dans le plupart des cas, - malheureusement trop peu nombreux pour permettre une étude valable - un effet inhibiteur spécifique est mis en évidence pour les lymphocytes autologues des cancéreux, révélant une immunité antitumorale.

c) Cytotoxicité cellulaire in vitro

- Carcinome post-nasal des Africains :

CHU (71) démontre que les lymphocytes du rejet créent des plaques de destruction sur des couches monocellulaires d'une culture provenant de sa tumeur primitive, alors qu'il n'agissent pas sur une culture de fibroblastes normaux du malade.

STJERNSWÄRD (390) démontre l'augmentation de cet effet lytique avec des lymphocytes prélevés dans les ganglions satellites d'un lieu où ont été injectées les propres cellules tumorales (irradiées) du malade. Malheureusement, la méthode n'est pas quantitative.

Après leurs expériences sur les neuroblastomes (envisagées dans le chapitre immunologie des tumeurs nerveuses), les HELLSTRÖM ont appliqué leur test de cytotoxicité lymphocytaire par long contact en culture à plusieurs types de tumeurs : néoplasmes coliques (174), mélanomes, tumeurs ovariennes et testiculaires, sarcomes (181).

Les résultats sont très homogènes et démontrent un effet inhibiteur indiscutable des lymphocytes sur les cellules tumorales ; l'évolution progressive de la tumeur ou son ablation chirurgicale ne paraissent pas modifier cette immunité.

d) Transformation lymphocytaire in vitro

Dans un grand nombre de néoplasmes, STJERNSWÄRD (390) met en évidence une sensibilisation des lymphocytes des ganglions lymphatiques aux cellules tumorales du même malade : les lymphocytes de ganglions distants sont moins sensibilisés que les lymphocytes de ganglions proximaux.

L'ensemble de ces éléments conduit à donner au lymphocyte, chez l'homme comme chez l'animal, une place fondamentale dans l'immunité anti-tumorale. Seules manquent les expériences décisives de transmission passive de l'immunité à l'aide de ces cellules.

3) - Intégration des phénomènes tumoraux et cellulaires chez l'homme

On doit aux HELLSTRÖM (175 - 176) la notion d'une double modulation des phénomènes humoraux et cellulaires chez l'homme, en fonction de l'évolution des tumeurs. On peut la résumer ainsi :

- 1 - L'immunité cellulaire est la même lorsque une tumeur est en évolution ou lorsque elle a été enlevée.
- 2 - Lorsque la tumeur est en évolution, il n'existe pas d'anticorps cytotoxiques ; lorsque elle a été enlevée ou lorsque la tumeur est en régression, des anticorps cytotoxiques sont présents.
- 3 - Lorsque la tumeur est en évolution, il existe des anticorps bloquants (177 - 180 - 178 - 181) l'activité cytotoxique des lymphocytes autologues, absents lorsque la tumeur est enlevée ou en régression.

Ce balancement entre anticorps bloquants "négatifs" et anticorps cytotoxiques "positifs" fait évoquer un processus de "feed back", un type d'anticorps rétro-agissant sur l'autre (177). Il reste que le facteur qui fait basculer l'immunité humorale "pour" ou "contre" l'immunité cellulaire est inconnu.

4) - L'efficacité réelle de l'immunité anti-tumorale naturelle chez l'homme

Une double constatation s'impose chez l'homme, comme chez l'animal :

- l'immunité anti-tumorale, soit avant l'apparition d'une tumeur macroscopique, soit après, possède une efficacité certaine.

- cette efficacité est limitée.

A) Arguments d'observation en faveur de l'efficacité de l'immunité anti-tumorale (328).

a) Les régressions spontanées, classiques en clinique carcinologique sont depuis peu interprétées comme des résistances secondaires de l'hôte. Le phénomène est rare et concerne essentiellement 4 types de tumeur :

- choriocarcinome
- hypernéphrome
- neuroblastome (régression dans 25 % des cas, même avec métastases)
- mélanoblastome.

Dans le cas du choriocarcinome, il peut être expliqué par la très forte antigénicité des cellules tumorales, qui comportent des antigènes tissulaires issus du père.

On peut en rapprocher les guérisons de tumeurs de BURKITT après administration d'une dose unique d'antimitotiques (50 - 51) et les survies longues de certaines leucémies aiguës.

Ces constatations ne constituent nullement des arguments formels de défense immunitaire et d'autres éléments que des éléments immunologiques peuvent intervenir (phénomènes endocriniens, nécrose tumorale, etc...).

b) L'augmentation de fréquence des cancers sur terrain immunologiquement déficient.

On peut voir l'éclosion de tumeurs lors de carences immunitaires congénitales ou d'insuffisance immunitaire acquise sous l'influence d'une leucose lymphocytaire chronique.

Les traitements immunosuppresseurs par sérum antilymphocytaire ou azathioprine déclenchent essentiellement des tumeurs lymphoréticulaires - lymphosarcome surtout - mais aussi des carcinomes.

c) L'efflorescence de métastases après des agressions susceptibles d'abaisser le "tonus immunitaire". (163 - 306).

d) L'effet équivoque de drogues utilisées dans la thérapeutique antitumorale, antimitotiques ou corticoïdes, qui sont simultanément immunosuppresseurs et peuvent favoriser indirectement la croissance des tumeurs (8).

e) La faible fréquence des métastases par rapport au nombre des cellules tumorales circulantes que l'on peut détecter dans le sang par leucoconcentration (69).

f) La possibilité de régression des métastases après ablation de la tumeur primitive (fait classique, surtout dans l'hypernéphrome).

Ces arguments sont en faveur de la notion de "surveillance immunologique" de BURNET.

B) Limitation de l'efficacité des défenses anti-tumorales

Les arguments précédents ne devraient pas faire oublier la rareté des régressions spontanées, de même que la rareté des néoplasmes compliquant les traitements immunosuppresseurs.

Le plus souvent, l'évolution néoplasique paraît directement dictée par le génie évolutif des différents types tumoraux, sans que les réactions de l'hôte apparaissent déterminantes.

On conçoit donc l'intérêt des modèles expérimentaux pour tenter d'expliquer cette insuffisance. Parmi les 5 facteurs invoqués pour l'expliquer, 3 sont d'ores et déjà connus chez l'homme.

a) "réactions immunitaires inappropriées" :

Des anticorps "bloquant" la cytotoxicité lymphocytaire sont mis en évidence dans un grand nombre de systèmes tumoraux humains.

b) Acquisition d'une tolérance au tissu néoplasique

On a pu mettre en évidence une négativation des intradermo-réactions aux antigènes tumoraux, au cours de l'évolution du mélanoblastome.

c) L'immunodépression néoplasique

Les malades en évolution tumorale présentent une immunodépression non spécifique qu'on peut révéler par divers tests d'hypersensibilité retardée ou par des homogreffes (378).

COOPERBAND (79) émet l'hypothèse d'un facteur immunodéprimant non spécifique ou de l'épuisement d'un facteur nécessaire à la réaction lymphocytaire.

CHASE (67) a pu montrer que, dans le cas de la maladie de HODGKIN, il existe un facteur - probablement une α globuline - qui bloque la transformation lymphocytaire en présence d'antigènes ou de phytohémagglutinine.

C H A P I T R E 3

LOIS DE L'IMMUNOLOGIE ANTI-TUMORALE

Le recouplement des données cohérentes recueillies chez l'animal et chez l'homme, l'analogie profonde entre les mécanismes de défense immunologique contre les tumeurs et ceux du rejet de greffe, l'importance de l'immunité cellulaire, permettent de dégager des lois qui rendent compte de la plupart des phénomènes observés. Ces lois sont quantitatives car on sait depuis les expériences de SISKIND qu'il dépend de données quantitatives que la réaction immunologique s'oriente vers la défense ou la tolérance.

Ainsi, c'est la quantité respective de cellules néoplasiques et de cellules immunologiquement compétentes (215 - 62 - 131) qui conditionne le rejet de la tumeur ou son développement.

En fait, les facteurs quantitatifs interviennent à chacune des phases de la réponse immunitaire et nous pouvons isoler 6 facteurs fondamentaux de l'immunité anti-tumorale :

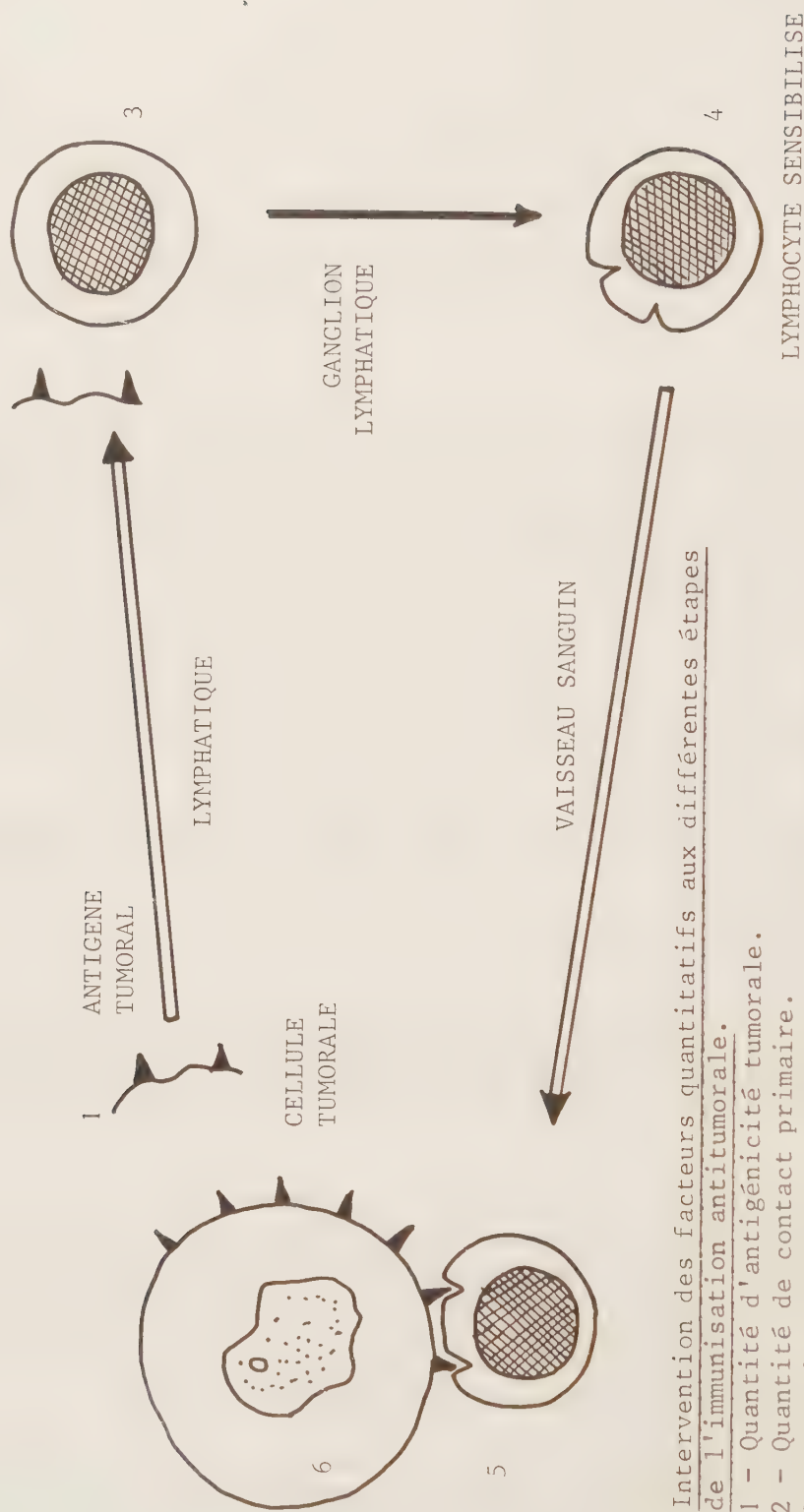
1) Quantité d'antigénicité tumorale

Le terme n'est pas classique, mais il correspond à la notion assez floue de force antigénique. En fait, pour des cellules données, il correspond à la masse d'antigènes mis au contact du système immunitaire pour des cellules données et au degré de sensibilisation obtenu pour une masse donnée d'antigènes.

Ce facteur de départ est fondamental car il conditionne l'ensemble du processus d'auto-immunisation antitumorale. Les tumeurs très antigéniques sont les tumeurs dont les molécules nouvelles sont abondantes et en "surface" d'une part, très différentes des molécules naturelles de l'organisme de l'autre : pour la plupart des antigènes tumoraux animaux "forts", on évoque des lipoprotéines de surface, la partie lipidique constituant un adjuvant naturel aux déterminants antigéniques protéiques.

Les tumeurs à forte antigénicité donnent lieu à des réactions immunitaires nettes : on attribue les rejets fréquents des métastases du choriocarcinome placentaire à sa très forte antigénicité, ajoutant à l'antigénicité tumorale une antigénicité d'histocompatibilité (les tissus embryonnaires comportent forcément des antigènes issus du père, donc très différents).

2 - LYMPHOCYTE NON SENSIBILISÉ



Intervention des facteurs quantitatifs aux différentes étapes de l'immunisation antitumorale.

- 1 - Quantité d'antigénicité tumorale.
- 2 - Quantité de contact primaire.
- 3 - Quantité de cellules immunologiquement compétentes.
- 4 - Quantité d'immunisation.
- 5 - Quantité de contact "effecteur".
- 6 - Destructivité des cellules tumorales.

FIGURE N° 1

Les tumeurs à faible antigénicité donnent lieu à des réactions immunitaires insignifiantes (210 - 318).

L'augmentation artificielle de l'antigénicité peut être réalisée à l'aide d'adjuvants : chez l'animal, l'adjuvant de Freund, le vaccin anticoquelucheux, les couplants de protéine type Benzidine-bis-diazotée, augmentent notablement l'immunisation antitumorale.

2) La quantité de contact primaire

Nous appelons contact primaire le contact initial entre les antigènes et l'appareil immunitaire conduisant à la réaction immunitaire dite "primaire" (par opposition aux réactions consécutives à un "rappel" antigénique).

C'est le deuxième facteur initial qui conditionne le déclenchement de la réaction immunitaire.

OLD (318) a montré que des cellules tumorales greffées, si elles s'encapsulent localement, ne donnent lieu à aucune réaction immunitaire.

Des expériences de "protection" de tumeurs greffées à l'aide de films physiques inertes ou à l'aide d'anticorps spécifiques qui les recouvrent d'un "film" globulinique, de même que des expériences d'inoculation tumorale dans la poche jugale du hamster (exclue immunologiquement) mettent en évidence une tolérance aux tumeurs par exclusion et par défaut d'information antigénique.

Une preuve indirecte de la réalité de ce phénomène est apportée par les expériences d'autogreffe d'une tumeur primitive (290 - 161) : alors qu'un sarcome primitif chimio-induit n'est absolument pas radiosensible, les autogreffes de tissu tumoral augmentent la radiosensibilité de la tumeur primitive : elles déclenchent des réactions immunitaires potentialisatrices de l'effet cytolytique de la radiothérapie. A posteriori, on peut en déduire que la tumeur primitive ne donnait pas lieu à un contact suffisant avec le système immunitaire.

3) Quantité globale des cellules immunologiquement compétentes

Pour un antigène donné, on sait que les lois de la sensibilisation dépendent essentiellement de la quantité de cet antigène par rapport au nombre de cellules immunologiquement compétentes. En cas d'excès d'antigène, il y a tolérance par inondation ou "paralysie immunitaire".

Ce phénomène peut être impliqué dans l'anergie néoplasique secondaire, telle qu'elle est observée dans le mélanoblastome (113).

Il est confirmé par les expériences d'autogreffe en présence de la tumeur primitive (290) : si la tumeur primitive est enlevée, les autogreffes

ne prennent pas ; si la tumeur primitive est laissée en place, les autogreffes prennent. Il y a donc un phénomène d'inondation antigénique par la masse de cellules tumorales de la tumeur primitive. Le temps de latence pour la rupture de la tolérance, après ablation de la tumeur primitive, est de 21 jours (290).

Ainsi, le cœur de l'immunité antitumorale est-il un effet de balance entre le nombre de cellules tumorales agressives et le nombre de cellules immunitaires défensives.

Dans ces conditions toutes les immunodépressions congénitales ou artificielles tendent, non seulement à abaisser le niveau des défenses, mais bien à établir une tolérance spécifique à la tumeur.

On conçoit donc l'effet particulièrement fâcheux des immunosuppressions concomitantes des tumeurs, soit dues à l'agent viral, soit dues aux carcinogènes chimiques, soit dues aux productions biochimiques du cancer lui-même.

4) Quantité d'immunisation

Le pourcentage de cellules immunologiquement compétente spécifiquement sensibilisées et le degré de sensibilisation par cellule constituent les paramètres effecteurs de la réaction immunitaire antitumorale.

. Quantité d'immunisation par cellule :

Dans les expériences précédentes, l'immunité peut être transmises par des cellules lymphoïdes, mais à une condition : celles-ci doivent être prélevées 21 jours après l'immunisation (290). Des cellules prélevées en même temps que la sensibilisation, sont incapables de transmettre l'immunité parce que la quantité d'immunisation et le pourcentage des cellules sensibilisées sont quasi-nulles.

. Quantité de cellules :

Les expériences de DELORME et ALEXANDER (100) démontrent que les régressions tumorales sont proportionnelles au nombre de lymphocytes sensibilisés isologues injectés.

La quantité d'immunisation est variable avec le temps : une fois établie, en l'absence de stimulation antigénique suffisante, elle risque de s'effondrer. Des stimulations antigéniques faibles peuvent alors avoir l'effet - à l'inverse d'une stimulation de rappel - de stimulation de désensibilisation.

Ainsi peuvent s'expliquer les anticorps bloquants de Hellström. On sait que la pratique allergologique courante vise précisément à substituer à des anticorps cytophiles des anticorps spécifiques, sans effet biologique : elle utilise pour cela des injections infraliminaires de produits en solution aqueuse. L'évolution de la tumeur pourrait de la même façon en larguant à doses minimales des antigènes hydro-solubles, induire la substitution des anticorps bloquants aux anticorps bénéfiques cytotoxiques.

Les stimulants non spécifiques de l'immunité agissent à ce niveau : l'acide oléique, le BCG, administrés en dehors de l'immunisation antitumorale spécifique, participent au maintien d'une plus forte et plus durable immunisation (3 - 4 - 7 - 164 - 316 - 400 - 423 - 424).

5) Contact secondaire ou "effecteur"

Des écrans peuvent s'interposer entre l'appareil immunitaire et la tumeur cible, même après sensibilisation : stromaréactions, réactions fibreuses, enkystements, sont des facteurs de pseudo-tolérance par impossibilité du contact entre les cellules immunes et les cellules cibles.

Ces phénomènes expliquent que les autogreffes de certaines tumeurs, même sans ablation de la tumeur primitive, soient rejetées parce qu'elles n'ont pas de limite organisée.

Chez l'homme, une autogreffe de suspension cellulaire est rejetée plus facilement qu'une autogreffe en implant, où les cellules sont moins accessibles. (224).

6) Destructivité des cellules tumorales cibles

Cette propriété des tumeurs n'est nullement superposable à leur antigénicité : elle correspond à un accès facile des sites récepteurs, à une grande quantité de sites récepteurs, à une localisation particulière de ces sites telle que les cellules immunes ou les anticorps qui viendront y adhérer déclenchent la destruction cellulaire.

La destructivité correspond aussi au nombre total de sites récepteurs par rapport aux cellules sensibilisées et surtout à la vitesse d'apparition de nouvelles cellules tumorales.

Au total, elle est étroitement reliée au phénotype biochimique, structural et cinétique des tumeurs.

Pour une tumeur donnée, on a pu mettre en évidence les paramètres suivants:

- le nombre de cellules tumorales (soit de sites récepteurs) : ALEXANDER (4) a pu montrer chez le rat que, même après une immunisation optimale, le système immunitaire ne peut rejeter un inoculum de plus de 10^7 cellules. Le même phénomène est retrouvé par SOUTHAM (381) chez

l'homme, et par MATHE (279).

- la vitalité tumorale peut être abaissée par la radiothérapie au dessous d'un seuil, qui permet le rejet immunitaire. ALEXANDER (4) démontre qu'une irradiation de sarcomes chimio-induits lysant 90 % des cellules permet d'obtenir une action immunitaire efficace contre le reste des cellules.

°°

Il est possible de tirer deux conclusions de l'exposé précédent.

- 1) - L'immunité antitumorale n'est pas un phénomène de tout ou rien ; elle est modulée quantitativement à toutes les phases du processus.

Dans l'immunisation anti-tumorale naturelle, les données quantitatives apparaissent, en de nombreux points, comme défavorables à une réponse immunitaire appropriée et efficace.

- 2) - L'immunité antitumorale n'obéit pas à des lois de tout ou rien chronologiques.

Il n'existe nulle preuve que seule l'immunisation avant l'apparition ou la greffe de la tumeur soit efficace, alors que toute immunisation qui viendrait après serait automatiquement inefficace. Seuls des facteurs quantitatifs gouvernent l'issue de la confrontation entre l'hôte et sa tumeur, d'après les lois précédentes.

°°

C H A P I T R E 4

L'IMMUNOTHERAPIE ANTI-TUMORALE

Le précédent de l'immunothérapie anti-infectieuse a conduit depuis longtemps les esprits médicaux à imaginer une immunothérapie anti-néoplasique. Le vieux rêve vaccinal, la transposition mécanique des propriétés des antigènes microbiens aux antigènes néoplasiques, ont valu aux cancéreux bien des expériences. En fait, ce n'est que depuis les années 1960 que l'immunothérapie anti-néoplasique est scientifiquement fondée et scientifiquement appliquée par deux auteurs pionniers, G. MATHE et C.M. SOUTHAM.

Elle procède d'une double base théorique, directement issue des lors de l'immunologie anti-tumorale :

- la notion que la modification des données quantitatives du rapport défenses immunitaires / tumeur, peut modifier le résultat en faveur des défenses,

- la notion que ces modifications venant après l'installation de la tumeur peuvent être efficaces, à condition d'être quantitativement suffisantes.

G. MATHE (275) a indiqué les trois modes d'intervention quantitative que le thérapeute peut effectuer :

1) l'immunothérapie passive : augmentation des anticorps anti-tumoraux par transfert passif de sérums,

2) l'immunothérapie adoptive : augmentation du nombre de cellules immunologiquement compétentes par transfert passif de lymphocytes,

3) l'immunothérapie active

- non spécifique : augmentation à l'aide de stimulants non spécifiques, de la quantité et de la durée de l'immunisation naturelle.
- spécifique : immunisation artificielle puissante, à l'aide d'antigènes tumoraux, destinée à augmenter l'immunisation naturelle ou à se substituer à elle. C'est un protocole calqué le plus souvent sur l'auto-immunisation expérimentale.

A noter, avant de passer aux résultats des principaux protocoles chez l'homme et chez l'animal, que lorsque les connaissances sur l'étiologie des néoplasmes sont suffisantes, l'immunothérapie peut ne pas seulement être envisagée comme curative, mais aussi comme préventive.

HOERNI et SEKIGUCHI (187), ALEXANDER (5) ont envisagé pratiquement tous les modèles d'immunothérapie, dans des revues générales. Compte-tenu de la difficulté d'interprétation des systèmes hétérogènes - où les cellules néoplasiques et les cellules immunitaires sont allogéniques, voire xénogéniques - nous nous bornerons à retenir les modèles animaux autologues ou syngéniques, qui ne mettent en jeu que l'immunité anti-tumorale.

Dans ces conditions, les modèles animaux sont assez rares et l'on s'aperçoit que, bien souvent, on assiste à de véritables expérimentations originales chez l'homme.

I) - Immunothérapie passive

A - Modèles animaux : A notre connaissance, les travaux de FELDMAN et YAFFE (117) sont les seuls à utiliser des anticorps syngéniques dans les tumeurs de souris.

Si l'on se tourne vers les systèmes hétérogènes utilisant des sérums allogéniques ou xénogéniques, les effets sont soit négatifs (9 - 156), soit faiblement positifs et de toute manière pratiquement toujours préventifs (252 - 315 - 359 - 226 - 227 - 362 - 363 - 123). Seuls peuvent être enregistrés les succès préventifs de LAW (237) sur les tumeurs parotidiennes polyome-induites du rat et de THOMSON (403) sur les leucémies chimio-induites de la souris.

B - Chez l'homme : Les sérums utilisés sont le plus souvent xénogéniques (sérums de cheval), bien plus rarement allogéniques, c'est à dire humains. SKURKOVICH (370) constitue des couples de leucémiques échangeant leurs extraits tumoraux et leurs anticorps. SUMNER et FORAKER (293), TEIMOURIAN et Mc CUNE (398), SKURKOVICH (371) prélèvent les sérums de malades en rémission ayant présenté le même type de tumeur. Ce dernier protocole est le moins critique, car on utilise un sérum certes allogénique, mais qui n'a pas d'anticorps anti-tissulaires contre le receveur. Tous les autres protocoles sont contestables, car les sérums ne sont pas préparés à partir d'antigènes tumoraux purifiés.

RESULTATS

Dans la tumeur de BURKITT, FASS (112) a éliminé tout effet positif du traitement par une épreuve en double aveugle. On ne peut donc enregistrer que :

- 2 cas de mélanoblastomes (393 - 398), traités avec des sérums

humains de malades en rémission, où un effet a été noté.

- les résultats favorables obtenus sur les leucémies aiguës par SKURKOVICH (370 - 371) malgré l'absence dans le protocole de sujets témoins.

Ces résultats illustrent, malgré leurs limites, l'intérêt d'anticorps spécifiquement anti-tumoraux.

Intérêt de l'immunothérapie passive

Cet intérêt n'est nullement négligeable à condition de se placer dans des conditions précises :

- l'utilisation d'anticorps humains, à longue durée d'action se heurte aux faibles concentrations d'anticorps des sérums des sujets en rémission. Néanmoins, on est actuellement certain que de tels sérums contiennent des anticorps cytotoxiques et non facilitants, pour le mélanome en particulier (181).

- l'utilisation d'anticorps animaux se heurte aux inconvénients inhérents à toute sérothérapie xénogénique, de type néphrite aiguë en particulier (235 - 416). Cependant, il est évident que des sérums purifiés, préparés avec des antigènes tumoraux eux-même purifiés, pourraient être intéressants ; mais il faudrait tester in vitro leur caractère cytotoxique, car le risque existe d'anticorps facilitants (112).

A l'encontre de B. HOERNI et G. SIMON (190 - 191) nous ne pensons pas que l'immunité humorale joue forcément un rôle secondaire dans les réactions contre les cancers. De fortes doses d'anticorps cytotoxiques, avec des doses appropriées de complément peuvent être efficaces non seulement sur les tumeurs "liquides" leucémiques, mais aussi sur les tumeurs solides comme en témoignent les premiers résultats sur le mélanoblastome.

II) - Immunothérapie adoptive

A) - Modèles animaux

Les problèmes inhérents à cette thérapeutique cellulaire - fondée sur la primauté du lymphocyte dans les défenses anti-tumorales - ont pu être clairement délimités à partir de l'expérimentation.

Dès 1952, BRNCIC (42) montre, chez la souris, que l'on peut transférer l'immunité préventive anti-leucémique à l'aide de cellules lymphoïdes provenant de ganglions lymphatiques de la rate ou du thymus.

En 1953, MITCHISON (292) met en évidence la transmission d'une immunité préventive anti-lymphosarcome par des cellules de ganglions lymphatiques chez des souris syngéniques. En 1955, (294), il démontre que les cellules lymphoïdes du donneur fonctionnent chez le receveur isogénique, à condition d'en transférer un nombre suffisant, et qu'elles peuvent produire chez lui des anticorps anti-tumoraux. La même année (293), il souligne les phénomènes interférents des rejets de greffe lorsqu'on utilise des cellules lymphoïdes allogéniques : le rejet de ces cellules diminue leurs possibilités anti-néoplasiques.

A partir de ces constatations, on peut distinguer les "anciens protocoles" qui ne tiennent pas compte de l'immunité de greffe, et les "nouveaux protocoles" qui en tiennent compte de 3 manières :

- choix d'un système syngénique,
- choix de systèmes allogéniques de faible incompatibilité cellulaire,
- conditionnement immuno-suppresseur du receveur.

a) - les "anciens protocoles"

WIGZELL (425), ILBERY (198), CASTELLANOS (63), KIDD (208), ELLIS et KIDD (104), KLEIN (211), TRENTIN (407) qui pratiquent des transferts de lymphocytes immunisés -in vivo ou in vitro- à des receveurs allogéniques ou même xénogéniques, ont des résultats limités et difficiles à interpréter, compte tenu des interférences de l'immunité de greffe.

b) - Les "nouveaux protocoles" et leurs résultats

- les systèmes allogéniques animaux avec immunosuppression de l'hôte

- a) Le conditionnement de l'hôte est presque toujours l'irradiation totale à dose létale, les doses sublétales pour tenter d'obtenir -en plus de l'immunosuppression- un effet antitumoral. MATHE et BERNARD (265) ont montré l'intérêt de doses fractionnées. Plus rarement sont employées la chimiothérapie (432) ou la corticothérapie.

L'immunisation des animaux donneurs de lymphocytes se fait par des méthodes identiques à celles de l'immunothérapie active (cf infra).

Le lieu de prélèvement est divers et des études comparatives de la valeur thérapeutiques des différents tissus ont été faites. Retenons l'étude de MAZUREK et DUPLAN (286) qui classe dans l'ordre d'activité décroissante : ganglions lymphatiques, rate, moëlle osseuse. Dans ces conditions, il est certain que le canal thoracique est un meilleur lieu de prélèvement que la rate.

Cependant, nombre d'auteurs conservent la pratique de la greffe de moëlle (24 - 286 - 406).

Le nombre des donneurs a pu être multiplié par MATHE (269 - 270) en vue d'offrir au receveur plusieurs clones de lymphocytes d'histocompatibilités différentes : le receveur choisit le plus proche de sa propre histocompatibilité.

b) Un inconvénient majeur : le syndrome secondaire.

Le tissu lymphoïde allogénique réagit contre les tissus de l'hôte et y induit des troubles importants : c'est le "syndrome secondaire" qui peut être précoce et mortel, surtout chez l'adulte.

On ne peut l'amender sans affecter les propriétés immunothérapeutiques de la greffe. Il est proportionnel à l'incompatibilité tissulaire entre hôte et cellules lymphoïdes, (267) d'où l'intérêt des donneurs multiples.

c) Résultats

Les systèmes allogéniques (ou xénogéniques) d'immunothérapie adoptive paraissent efficaces, mais se compliquent toujours d'un syndrome secondaire majeur. Aussi les animaux ont-ils le choix entre mort par néoplasme et mort par syndrome secondaire (265 - 406 - 407 - 419).

C'est surtout dans les protocoles préventifs et dans les leucoses virales expérimentales (89) ou spontanées (249) qu'un effet très significatif de protection ou de retard d'induction (267) a été mis en évidence : mais il se complique de syndrome secondaire mortel en cas de protection durable.

Ainsi les systèmes allogéniques sont-ils des systèmes de désespoir : les bases expérimentales montrent les limites théoriques et pratiques de sa transposition à l'homme.

- les systèmes syngéniques

Ces systèmes sont les plus satisfaisant sur le plan théorique ; sur le plan pratique, ils ne nécessitent aucun conditionnement et ne donnent lieu à aucun syndrome secondaire.

Malheureusement, les résultats jusque là enregistrés, même en prévention, sont discrets (130 - 226 - 227 - 286 - 268 - 289). Mais dans ces cas, on peut se demander si l'immunisation du donneur a été suffisante ou adaptée : ainsi MATHE et Coll. (268 - 269) reconnaissent-ils que des lymphocytes immunisés avec des antigènes tumoraux (cellulaires) de leucémie de Ch. FRIEND auraient

pu être plus efficaces que les lymphocytes immunisés avec les antigènes du virus de Ch. FRIEND, pourtant déjà actifs en protocole curatif sur les leucémies induites par ce virus chez la souris.

B)- Les applications à l'homme

Les protocoles d'immunothérapie adoptive ont été essentiellement étudiés chez l'homme par G. MATHE.

a) - Systèmes allogéniques humains

. Grefe de moëlls

Dès 1953, MATHE et Coll. (272) réalisent la greffe de moëlle allogénique chez l'homme, avec une survie durable des cellules lymphoïdes. Les essais suivants (273) comportent des irradiations artificielles de sujets leucémiques suivies de greffes de moëlls allogéniques et soulignent l'intérêt des donneurs multiples pour réduire l'importance du syndrome secondaire humain (274). Néanmoins, ce syndrome secondaire existe et s'avère gravissime chez l'homme. Des résultats positifs ont été obtenus par MATHE et Coll. (274 - 278) chez des leucémiques à la phase ultime de leur évolution.

. Transfusion de leucocytes

Moins radicales et mieux tolérées, ces transfusions utilisent trop souvent des donneurs non immunisés (432 - 394 - 361) et les résultats sont alors négligeables.

Ce n'est que dans le cas où les lymphocytes transférés étaient immunisés spécifiquement -lymphocytes de malades porteurs de leucoses myeloïdes greffés à des malades porteurs de la même maladie (360) ou lymphocytes de malades immunisés réciproquement avec leurs mélanomes (312)- que des résultats positifs ont pu être enregistrés.

b) - Les modèles autologues ou syngéniques humains

Ils sont les plus satisfaisants sur le plan théorique et ont été réalisés très tôt à l'aide de greffe de moëlle autologue (233 - 254 - 392) ou syngénique (14 - 402)(issue de jumeau vrai).

Les greffes autologues de cellules, appliquées jusqu'ici uniquement dans les leucoses, ne sont évidemment pas adaptées à ce type de néoplasme médullaire : on réinjecte des cellules tumorales.

Quant aux greffes syngéniques -à partir de moëlle de jumeau- elles n'ont pas été précédées d'immunisation du donneur.

On retirera de ces expériences -tant chez l'animal que chez l'homme- la notion que l'immunothérapie adoptive à partir de lymphocytes allogéniques est efficace, mais d'application difficile, et que la transfusion de lymphocytes autologues ou syngéniques, dûment sensibilisés en dehors des leucoses, n'a pas été suffisamment explorée.

III) - Immunothérapie active

C'est la vaccinothérapie anti-tumorale, conçue comme préventive et curative. C'est la seule des 3 méthodes qui soit théoriquement totalement fondée et qui ait enregistré des résultats nettement encourageants. Et c'est elle qui est à l'origine de l'essentiel de notre propre protocole.

A - Les modèles animaux

Ils ont l'intérêt d'être des systèmes d'immunisation syngéniques dans la grande majorité des cas, voire autologues (108 - 109 - 213), c'est à dire qu'ils constituent des immunisations spécifiquement anti-tumorales. Les tumeurs chimio-induites (19 - 20 - 330 - 436 - 333 - 118 - 161 - 228 - 331 - 258) et les tumeurs virales aviaires (82 - 30), murines (122 - 130 - 140 - 141 - 257 - 377 - 129 - 234 - 202 - 327), des rongeurs (365 - 107 - 108 - 13 - 90) ont été étudiées.

D'un grand intérêt pour la transposition à l'homme sont les tumeurs spontanées, telles l'adénocarcinome mammaire (199 - 339) et les lymphosarcomes de la souris, les hépatomes, (194) les réticulo- sarcomes (11 - 132) du rat.

a) - Les techniques d'immunisation

1 - Immunisation liée à la présence de la tumeur primitive.

Excellents modèles pour la carcinologie humaine, les ablations chirurgicales de tumeur primitive (induite ou greffée) (9 - 25 - 263 - 331 - 333 - 330), l'irradiation massive (110 - 139), la ligation du pédicule tumoral avec nécrose de la tumeur, progressive ou brutale (90 - 111 - 124 - 125 - 193 - 243 - 244), constituent en fait des protocoles reproduisant l'immunisation naturelle. Ils ne constituent guère une immunothérapie proprement dite.

2 - Immunisation par greffe de cellules vivantes.

Dès 1943, GROSS (154) démontre qu'une quantité faible de cellules tumorales injectée peut faire apparaître un état d'immunité.

KLEIN et Coll. (212), en 1962, obtiennent une immunisation contre le lymphome de GROSS à l'aide de petites doses de cellules.

HSU (194) utilise un "vaccin vivant atténué" fait de cellules tumorales d'hépatome de NOVIKOFF en culture et obtient une immunisation par voie intra-péritonéale ou sous-cutanée.

De façon générale, ces greffes sont plus immunisantes par voie sous cutanée (375).

3 - Immunisation par extraits tumoraux spécifiques.

Peu d'auteurs utilisent des extraits tout simplement refroidis à -70° (391) ou lyophilisés (203).

La plupart tentent de modifier l'antigénicité par toutes sortes de moyens physiques - Rayons X à doses variables (101 - 138 - 139 - 256 - 307 - 343 - 161 - 284 - 285 - 287 - 288), centrifugation (108 - 109 - 374), choc hypotonique (122), ultra-violets (80 - 257) - ou chimiques; alcool (12 - 10 - 19 - 20), formol (129), etc ...

Des fragments cellulaires, ribosomes (234), microsomes (258), ou des substances purifiées telle que les nucléoprotéines (59) peuvent aussi être injectées.

Pour MOLOMUT et Coll. (304), les vaccins les plus efficaces sont ceux qui combinent la lyophilisation et l'irradiation.

Les adjuvants sont largement utilisés et jugés efficaces.

Le rythme d'immunisation va de l'injection unique, considérée comme suffisante, aux 21 injections trihebdomadaires de SNELL (373).

b) - Les résultats

1 - Immunothérapie active préventive

. Tumeurs spontanée d'étiologie inconnue

Dans la plupart des cas, l'immunité de prévention est partielle (10 - 234 - 185), c'est à dire qu'elle prévient partiellement la greffe de tumeurs transplantables et ne fait qu'augmenter le temps de survie. Elle apparait, pour une tumeur donnée, comme très dépendante de la génétique des animaux (25 - 138). La vaccination préventive à l'aide d'extraits de tumeurs (syngéniques) est peu efficace contre l'apparition spontanée des mêmes tumeurs (253 - 436).

. Tumeurs chimio-induites

L'immunité est assez nette pour la plupart des tumeurs chimio-induites, en particulier pour les sarcomés induits par le méthyl-cholanthrène (330 - 343 - 385).

L'auto-immunisation, c'est à dire la prémunition d'une nouvelle greffe de la propre tumeur du sujet à l'aide d'extraits de celle-ci existe, mais est faible (210 - 211).

Il existe un certain degré de résistance à l'induction de nouvelles tumeurs chez l'hôte par l'agent chimique ayant induit la tumeur immunisante (334), mais ce résultat est inconstant (118 - 436).

. Tumeurs virales

Elles posent les problèmes les plus complexes et les plus riches d'application à l'homme. On peut étudier l'immunothérapie à deux niveaux :

- immunothérapie anti-néoplasique à l'aide d'antigènes tumoraux,
- immunothérapie anti-néoplasique à l'aide d'antigènes viraux (et éventuellement, immunisation anti-virale à l'aide d'antigènes néoplasiques).

1 - Immunothérapie anti-néoplasique à l'aide d'antigènes tumoraux

Des résultats nettement positifs sont enregistrés par EVANS (108 - 109), dans le cadre du papillome de SHOPE du lapin. LAND, en 1957, (251) produit une immunité totale par injection intra-caecale de tumeur ascitique de YOSHIDA contre la même injection intra-péritonéale. On a pu démontrer que l'injection de cellules tumorales irradiées a un effet préventif sur la cancérisation par le SV40 (les broyats cellulaires seraient facilitants).

2 - Vaccination anti-néoplasique à l'aide d'un virus oncogène connu.

Dans les cas où le virus a été isolé et est connu, des échecs sont certes enregistrés pour la lymphomatose viscérale des poules (53) et le sarcome de ROUS (340).

Par contre, ATANASIU (13) parvient à immuniser contre un fibro-sarcome à virus polyome. Ces résultats seront confirmés chez la souris par SJÖGREN (368) et BIANCO (32), chez la souris et le hamster par HABEL (58), SACHS (354) et MIRAND (291).

3 - Le problème de la double vaccination

On sait que les antigènes viraux sont distincts des antigènes néoplasiques. Il est en effet très probable que l'effet anti-néoplasique des vaccinations à l'aide d'antigènes viraux est dû à leur effet spécifiquement anti-viral comme a pu le montrer Charlotte FRIEND (129).

En revanche, il n'est nullement certain que la vaccination à l'aide d'antigènes tumoraux agisse par un mécanisme anti-viral (90) quand le virus est absent des préparations cellulaires sous forme infectueuse.

D'ailleurs, dès 1913, ROUS (349) avait montré que les immunisations aux cellules sarcomateuses et au virus responsable étaient fondées sur des mécanismes différents. ZIBLER (436) indique que les réponses immunitaires se distinguent entre défenses "anti-induction" et anti-tumorales proprement dites.

2 - L'immunothérapie active curative

Les seuls protocoles disponibles sont ceux de EVANS et de G. MATHE. EVANS (108 - 109) obtient à l'aide d'une immunothérapie active 50 à 90 % de régressions dans le papillome de SHOPE, tumeur il est vrai susceptible de régression spontanée; lorsque la tumeur est un carcinome, d'évolutivité plus grande, les résultats sont beaucoup moins bons. Fait fondamental, des résultats positifs sont enregistrés avec des vaccins autologues c'est à dire préparés avec la propre tumeur des animaux.

G. MATHE, en 1968, (279) effectue le premier protocole d'immunothérapie curative, dans les leucoses animales (leucémie syngénique L 1210 greffée) et obtient un résultat très significatif à l'aide d'un vaccin cellulaire irradié appliqué 24 heures après la greffe. La seule condition à cette efficacité est l'existence d'une masse tumorale faible, inférieure à 10^5 cellules leucémiques.

Données tirées de l'expérimentation

On peut résumer à 3 les lois de la vaccinothérapie anti-tumorale :

- 1) - L'immunothérapie active est active avant et après l'apparition de la tumeur, et peut être conçue comme curative.
- 2) - Dans ce cas, elle obéit à des lois quantitatives : une trop grande masse tumorale est un obstacle à l'immunothérapie.
- 3) - Immunothérapies préventives et curatives ne peuvent être complétées que par l'association d'antigènes viraux et d'antigènes néoplasiques, dans le cas des tumeurs virales.

La connaissance des agents étiologiques des tumeurs humaines permettra de compléter les protocoles immuno-thérapeutiques appliqués à l'homme.

B - L'immuno-thérapie active chez l'homme

Elle n'a jamais été envisagée que comme protocole curatif. Nous étudierons d'abord rapidement les immuno-thérapies non spécifiques, avant de passer à la vaccino-thérapie spécifique telle qu'elle a été conçue à partir des données expérimentales.

a) Immuno-thérapie active non spécifique

Sollicitation non spécifique du système immunitaire, cette méthode intervient au niveau du nombre de cellules immunologiquement compétentes mobilisées. De façon indirecte, les clones spécifiquement sensibilisés à la tumeur sont gonflés, ce qui explique une action finalement spécifique sur la tumeur, comme l'ont prouvé les protocoles animaux (317 - 379).

MATHE et Coll. (278) utilisent le BCG hebdomadaire en scarifications. On explore actuellement d'autres adjuvants, Bordetella Pertussis (157), Corynebacterium parvum (433), Vaccine (49)...

En application locale, le Dinitrochlorobenzène (D.N.C.B.) et le 2-3,5-triéthylène-imino-benzoquinone (T.E.I.B.) sont proposés pour les tumeurs cutanées (182 - 341 - 426).

RESULTATS

- MATHE et Coll. (280) démontrent l'efficacité de l'immuno-thérapie non spécifique au BCG dans la leucémie aigue lymphoblastique.
- 95 % de cicatrisations ont été obtenues (182 - 341 - 426) pour des carcinomes et des lésions précancéreuses à l'aide des produits d'application locale, D.N.C.B. ou T.E.I.B.

b) Immuno-thérapie active spécifique

1) - Préparation des vaccins

Il n'existe chez l'homme qu'une seule source d'antigènes : la tumeur. Les systèmes syngéniques sont rarissimes dans la mesure où les jumeaux sont rares et rarement porteurs de la même tumeur.

Les systèmes allogéniques fondés sur l'idée d'antigénicités croisées dans un même type histologique ont été appliqués : MATHE (280) constitue des pools de lymphoblastes tumoraux, irradiés et formolés, comme source d'antigènes pour la leucémie aigue lymphoblastique. Malheureusement, l'immunisation n'est plus spécifiquement anti-tumorale dans ce cas.

L'immunisation est spécifiquement anti-tumorale dans les systèmes auto-logues, les plus fréquemment étudiés. Le malade reçoit alors les extraits -modifiés le plus souvent- de sa propre tumeur après ablation chirurgicale. SOUTHAM (382), BONNEAU (37), "inactivent" leurs extraits par U.V., CLIFFORD (74) par les rayons X.

Les adjuvants sont utilisés comme dans les protocoles d'auto-immunisation (120 - 147).

Les modifications de l'antigénicité, "couplants" ou immunoglobulines fixées sur les tissus réinjectés, sont utilisés (85 - 82).

Dans les choriocarcinomes placentaires, la plupart des auteurs recherchent moins une immunisation anti-tumorale qu'une exacerbation immune de la greffe à l'égard des antigènes du mari à l'aide d'injections de leucocytes ou de greffes de peau (102 - 73).

Chronologie de l'immunothérapie

L'immunothérapie est longtemps restée le lot des tumeurs parvenues au stade terminal. La connaissance des lois quantitatives de l'immunologie anti-tumorale pousse maintenant les auteurs à l'appliquer précocement, lorsqu'il y a peu de cellules tumorales, soit après l'intervention pour les tumeurs solides (382) soit après chimiothérapie séquentielle pour les leucémies (280).

Chez ces deux auteurs, elle est appliquée au "long cours", de façon hebdomadaire.

RESULTATS

Nous n'envisageons ici que les essais récents, car les essais anciens sont souvent ponctuels, menés de façon peu scientifique : la plupart des résultats, indiquent HOERNI et SIMON (190 - 191) sont discrets, inappréciables ou discutables.

Les essais de LATARJET et ENNUYER (236) portant sur la maladie de HODGKIN et de SOUTHAM (382) sur les ostéosarcomes paraissent positifs, mais leur méthodologie ne comporte pas de groupe témoin, et les possibilités d'interprétation sont de ce fait limitées.

Les travaux de CZAJKOWSKI (85) qui rapportent des cas favorables, ont été contredits par ceux de CUNNINGHAM (82) qui ont traité dans les mêmes conditions un groupe plus important de malades.

L'immunothérapie du choriocarcinome placentaire donne des résultats positifs selon CINADER (73), HACKETT et BEECK (160), mais cette tumeur est un cas particulier immunologique et donne lieu à des régressions spontanées.

En matière d'immunothérapie active spécifique, ce sont les travaux de MATHE (282 - 283) sur la leucémie aigue lymphoblastique, menés scientifiquement, qui permettent de juger la méthode. Appliquée après une chimiothérapie séquentielle, le protocole induit des rémissions non seulement très significatives par rapport à un lot témoin, mais encore remarquables pour la maladie. Les nombres de malades ne sont cependant pas suffisants pour juger de l'intérêt de la vaccination spécifique par rapport à la simple administration hebdomadaire de BCG. L'intérêt de ce travail réside dans le fait qu'il s'agit de la seule étude faite sur des malades randomisés, un lot de 10 malades isolé par cette méthode servant de lot témoin.

Les nouveaux protocoles, dont la chimiothérapie séquentielle a été adaptée, permettent de mettre en évidence une réactivité différentielle des leucémies lymphoblastiques à l'immunothérapie. Ainsi les leucémies de cytologie "microlymphoblastique" s'accompagnent de 95 % de survie en 5 ans après le traitement alors que les leucémies "macro-lymphoblastiques", pro-lymphoblastiques et pro-lymphocytaires réagissent beaucoup moins bien. Il existe donc dans les leucémies une interaction entre le phénotype cellulaire - à savoir son comportement biochimique et cinétique- et les réactions immunes de l'hôte.

Telles sont les données générales de l'immunologie des tumeurs, auxquelles les résultats positifs de l'immunothérapie active ont apporté une vérification à postériori.

DONNEES DE L'IMMUNOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX

CHAPITRE 5

LE CERVEAU EST-IL UN SITE IMMUNOLOGIQUE PRIVILEGIE ?

D'emblée, le caractère particulier du système nerveux dans sa réactivité immunologique a été noté par MEDAWAR (289) à l'occasion de tentatives de transplantations intra-cérébrales. Des allogreffes de peau placées dans le cerveau d'animaux neufs tendent à survivre durablement. Il y a donc là une exception fondamentale aux lois de transplantation de SNELL (376), en particulier à la deuxième loi : "Transplants between strains (homotransplants) do not grow, or grow temporarily and then regress".

I - LA TOLERANCE CEREBRALE

Cette tolérance exceptionnelle est non seulement constatée en primogreffe ("first set"), mais aussi pour une deuxième greffe intra-cérébrale ("second set").

Ces expériences amenèrent au concept d'un "site immunologique privilégié" cérébral, placé sur le même plan que les autres sites privilégiés : chambre antérieure de l'oeil (289), site thyroéoglobulinique, testicule, etc...

La cause de cette tolérance aberrante fut attribuée par MEDAWAR à l'absence de lymphatiques dans le cerveau et aucune autre théorie n'est venue le contredire. Au niveau du cerveau, il n'y aurait pas de possibilité de drainage des antigènes étrangers vers le système immunitaire, c'est à dire pas de contact primaire. Il s'agit d'une tolérance d'exclusion, par défaut d'information immunitaire. Tout se passe comme s'il existait une barrière neuroimmunitaire qui sépare le système nerveux du reste de l'organisme dans le sens cerveau-organisme.

II - LES APPORTS DE L'ENCEPHALOMYELITIS ALLERGIQUE EXPERIMENTALE

Une deuxième voie expérimentale étudiée précisément (127) la mise en contact expérimentale d'éléments du système nerveux avec le système immuni-

taire par des inoculations systémiques (°). Dès 1925, KORITSCHONER et SCHWEINBURG (231) induisaient ainsi une immunisation spécifique antisystème nerveux chez l'animal, mettant en évidence un privilège antigénique du système nerveux. En effet, non seulement l'injection de tissu nerveux étranger, mais l'injection du *propre tissu nerveux* de l'animal, est capable de déclencher une immunisation : donc une autoimmunisation. Le déclenchement de telles maladies a été grandement facilité par l'utilisation des adjuvants, en particulier celui de FREUND (1947)(127), incomplet (émulsion d'huile de paraffine) ou complet (avec en plus des mycobactéries tuées).

Par la suite, les travaux de CONDIE et GOOD (77) ceux de WAKSMAN (420 - 421 422), de PATERSON (322 - 323 - 324 - 325) apportèrent leur contribution à la connaissance de l'encéphalomyélite allergique expérimentale (E.A.E.) bien synthétisée dans le gros ouvrage de KIES (209) et la grande revue générale de PATERSON (326). Tous aboutissent à préciser trois points capitaux pour notre problématique :

1) - Le caractère autoantigénique du système nerveux confirme l'hypothèse de MEDAWAR, de l'*exclusion* et de l'absence de contact primaire. Malgré les réserves de PATERSON (326) appuyées sur des arguments contestables, la théorie des "antigènes séquestrés", soutenue par BURNET (54), reste très solide. Les constituants myéliniques se sont en effet formés après la naissance, après la période de tolérance foetale (325). Ils sont donc des corps étrangers potentiels dans la mesure où ils sont séparés de l'organisme, devenant réels dès qu'ils entrent en contact avec lui. En cas d'une telle sensibilisation, c'est l'ensemble du système nerveux qui *représente une greffe de tissu étranger* et l'encéphalomyélite expérimentale a la signification d'une REACTION DE REJET du système nerveux.

Les lésions histologiques - manchons lympho-plasmocytaires périvasculaires, gliose réactionnelle - sont d'ailleurs très comparables. En cas d'hyperimmunisation, on peut avoir des *lésions nécrotiques* qui correspondent aux phénomènes de rejet accéléré.

2) - L' E.A.E. fournit la preuve manifeste de la possibilité de réactions immunitaires au niveau du système nerveux (322). Bien que, dans toutes les expériences autoimmunitaires, le système nerveux soit à la fois antigène et site réactif, il est clair qu'il n'échappe pas à l'inflammation immunologique *secondaire* et qu'il n'a aucun privilège à ce niveau.

Cette propriété est confirmée par les expériences de primotransplantation systémique de greffons de peau, suivies de transplantation intracérébrale du même tissu au bout d'un certain intervalle de temps : se produit alors un *rejet de la greffe par le cerveau* (289), tout à fait comparable au rejet systémique classique ou "second set". Une hyperimmunisation systémique entraîne un hyperrejet au niveau du cerveau.

(°) Au niveau de n'importe quel endroit de l'organisme (à l'exception de la chambre antérieure de l'oeil).

Ainsi le privilège du système nerveux n'apparaît-il que partiel ; il joue dans la phase primaire du processus, non dans la phase secondaire : le contact secondaire est possible au niveau du système nerveux. Au total, le cerveau se comporte comme une *VALVE IMMUNOLOGIQUE* : *l'antigénicité n'en sort pas : l'immunité y agit*. Cette loi donne toute son originalité à la neuro-immunologie.

III - L'IMMUNITÉ EN NEUROLOGIE

Dans les mécanismes neuro-immunitaires -rejet classique de greffe ou "autorejet" du système nerveux lui-même dans l'E.A.E.- la plupart des travaux ont souligné que *l'immunité cellulaire*, c'est à dire l'hypersensibilité retardée (H.S.R.), constitue le phénomène axial.

1 - Les anticorps antigreffon (transplantation) ou les anticorps anticerveau, fixant le complément (E.A.E., 322) sont incapables de transmettre passivement une immunisation à un animal neuf (66). Leur taux est d'autre part sans rapport avec l'importance des phénomènes cliniques et des lésions observées (322 - 400). Tous ces arguments indiquent que les réactions immunitaires au niveau du système nerveux ne sont pas causées par des anticorps humoraux. Au contraire, aussi bien dans des expériences de transplantation intra-cérébrale que d'E.A.E., l'existence de forts taux d'anticorps circulants paraît être protectrice et constituer un facteur de tolérance (322). Il existe une sorte de relation inverse entre l'intensité des signes et le taux d'anticorps dans certaines lignées de rats (325) : la maladie E.A.E. s'amende à mesure que le taux d'anticorps monte dans la souche Wistar par exemple.

D'autre part, des expériences de *transmission de tolérance* par des sérums d'animaux ayant présenté une E.A.E. dégradée ont pu être réalisées (324). Le mécanisme intime de ce phénomène -la facilitation- semble être plus une inhibition immunitaire spécifique qu'un phénomène de protection par un film globulinique à la surface de la cellule cible, empêchant le contact secondaire entre cellules sensibilisées et celle-ci.

Certes, tous les anticorps spécifiques ne sont pas facilitants et les belles expériences de BORNSTEIN et APPEL (38) ainsi que de BERG et KALLEN (30) ont respectivement mis en évidence des anticorps myélinotoxiques et des anticorps "gliotoxiques", dépendant du complément, dans les sérums d'animaux porteurs d'E.A.E. Les anticorps semblent apparaître avec les premiers signes d'une E.A.E. (324). Mais, en tout état de cause, il est impossible de leur attribuer la causalité directe de la maladie.

2 - L'immunité cellulaire, l'hypersensibilité retardée apparaît au contraire comme le mécanisme causal de l'E.A.E. :

- les lésions sont constituées par des granulomes cellulaires caractéristiques (322) associant des infiltrations périvasculaires en "manchon" faites essentiellement de *lymphocytes* ;

- seules les cellules immunologiquement compétentes peuvent transmettre passivement des réactions immunitaires au niveau du système nerveux.

Trois grandes voies d'administration ont été proposées :

- la voie endoveineuse (323)
- la voie intracérébrale (325)
- la voie sous-arachnoïdienne ou intra-cisternale (422)

L'importance de cette dernière voie est considérable : des processus immunitaires peuvent affecter le système nerveux intrathécalement. Il existe donc une *hydrencéphalo-immunité* acquise, dont la connaissance peut être capitale pour la compréhension de maladies comme la sclérose en plaques.

In vitro, l'action directe des lymphocytes sensibilisés sur des éléments du système nerveux a pu être mise en évidence. BERG et KALLEN (30) ont démontré l'action toxique de lymphocytes d'animaux porteurs d'E.A.E., prélevés dans le canal thoracique, à l'égard de cellules cibles gliales en suspension ou en culture. Le processus de cytotoxicité cellulaire, soulignons le, est exactement superposable à celui décrit pour les tumeurs et ne nécessite pas la présence de complément. D'autres travaux ont mis en évidence la fixation élective, par des cellules lymphoïdes sensibilisées, du "facteur encéphalitogène" (E.F.). Il s'agit d'une fraction protéique d'extrait nerveux, capable à elle seule d'induire une E.A.E. KORNGUTH et THOMPSON (232) ont démontré l'augmentation de synthèse protéique réactionnelle chez des cellules lymphoïdes E.A.E., en présence de tissu nerveux ou du "E.F.". Il a été possible de montrer d'autres stigmates d'hypersensibilité retardée à l'antigène nerveux in vitro : DAVID met en évidence la classique inhibition de migration des macrophages sensibilisés, mélangés aux lymphocytes homologues, en présence d'antigène nerveux (86). Les systèmes fonctionnent sans production d'anticorps par les cellules I.C. concernées. KOPROWSKI et FERNANDES (230), utilisant des cellules neurogliales en cultures comme cibles, montrent que les cellules lymphoïdes d'animaux porteurs d'E.A.E. s'agglutinent à elles, phénomène variable avec la chronologie de la maladie et maximal au 9ème jour après sensibilisation. L'effet est une lyse et un envahissement fibroblastique de la culture. Le test de transformation lymphoblastique est enfin très positif avec des extraits myéliniques ou l'"E.F." chez des animaux sensibilisés.

De nombreuses preuves indirectes confirment le rôle déterminant des cellules dans la causalité de l'E.A.E. :

- a) l'induction de la tolérance à l'E.A.E. par injection d'antigène nerveux chez le rat nouveau-né ou par la thymectomie sans déficit en production d'anticorps antinerveux ;

- b) l'impact de la téléradiothérapie, supprimant à la fois les cellules lymphoïdes, en laissant subsister la production d'anticorps ;
- c) l'effet des drogues immunosuppressives, de la thymectomie, enfin d'un sérum antilymphocytaire (WAKSMAN - 421) supprimant la maladie lorsque la lymphocytémie tombe au-dessous de 3 000 cellules/mm³. FIELD (119) confirmera plus tard la remarquable action du sérum anti-lymphocytaire.

CONCLUSION

Pour le neurologue, ce chapitre de neuro-immunologie générale est important, dans la mesure où il constitue à la fois une confirmation, une extension et une formelle exception aux lois classique de la barrière hémocérébrale (blood-brain-barrier ou "B.B.B.").

1° Confirmation :

Il est bien établi que le transport d'anticorps circulant du sang vers le cerveau est impossible, comme celui des autres grosses molécules protéiques. La "filtration" est de l'ordre de 1/500 (rapport anticorps cerveau/sang).

2° extension :

La barrière existe, dans le sens cerveau sang, pour des molécules placées à l'intérieur du parenchyme nerveux, qu'elles soient encéphaliques ou appartenant au système nerveux périphérique : celles-ci ne peuvent en sortir pour aller informer le système immunitaire. *Barrière neuro-immunitaire et B.B.B. coïncident dans ce sens.* En effet, LEVINE (241) a montré la capacité surprenante pour le système nerveux de retenir les macromolécules : en l'absence d'effraction vasculaire, celles-ci sont condamnées à imprégner le névraxe. D'autre part, les effractions vasculaires sont les facteurs de rupture de tolérance intracérébrale (289).

3° Exception :

Les cellules lymphoïdes la franchissent aisément pour induire des réactions immunitaires au niveau des cellules nerveuses et gliales normales, tandis que les anticorps ne passent pas. *La B.B.B., barrière moléculaire, n'est pas une barrière cytologique.*

DONNEES EXPERIMENTALES SUR L'IMMUNOLOGIE DES TUMEURS CEREBRALES

C H A P I T R E 6

LES TUMEURS NERVEUSES SONT-ELLES "IMMUNOLOGIQUEMENT PRIVILEGIEES"?

Du point de vue immunologique, en référence à ce qui vient d'être écrit, seuls les neuromes (en particulier neuroblastomes), les gliomes et les sarcomes sont véritablement des tumeurs *intracérébrales*, c'est à dire exclues de l'organisme par la barrière hémocérébrale.

Les lois qui régissent leur développement ne peuvent s'appliquer ni aux méningiomes, ni aux tumeurs vasculaires telles que les hémangioblastomes.

- I - LES MODELES ANIMAUX

A - Comme dans le domaine des transplantations systémiques, l'apport de l'expérimentation tumorale a été capital pour l'immunologie générale du système nerveux. De même que les lois de transplantation de SNELL avaient été tirées des greffes de tumeur bien avant qu'elles soient confirmées pour des greffes de tissu normal, les lois de la transplantation intracérébrale avaient été pressenties par des greffes de tumeurs transmissibles bien avant les greffes de peau de MEDAWAR : dès 1921, SHIRAI (364) montrait qu'une hétérogreffe de sarcome murin à un animal hétérologue (cobaye, pigeon) croissait activement alors qu'il ne croissait pas dans leur tissu sous-cutané.

En 1923, ces travaux étaient amplifiés par MURPHY et STURM (311) qui mettaient en évidence trois faits d'importance :

- 1 - La tolérance du cerveau à la greffe tumorale n'est pas un phénomène de tout ou rien. Il semble exister une sorte de *gradient de réactivité immunologique* dans le parenchyme cérébral : lorsque la tumeur greffée est en plein parenchyme, il n'y a pas de rejet. Lorsqu'elle est proche des espaces sous-arachnoïdiens, il existe des signes histologiques de rejet.

Lorsqu'elle est greffée dans une région proche des ventricules ou dans le ventricule, il y a tendance au rejet : dès 1923, une *hydrencéphalo-immunité antitumorale* est donc pratiquement mise en évidence. Aucun

travail n'a jamais repris ce chapitre.

2 - Les tumeurs spontanées, contrairement aux tumeurs transmissibles, ne se développent pas lorsqu'elles sont greffées à des animaux homologues. Dans ce cas, la réactivité cérébrale obéit aux lois de SNELL. Ce fait confirme que l'immunologie cérébrale n'est pas un phénomène de tout ou rien : dans le cas des tumeurs transmissibles, il existe bien une neuro-immunité antitumorale, mais celle-ci est masquée (ou inhibée) par la grande virulence de la tumeur ; dans le cas des tumeurs spontanées, de virulence plus faible, celle-ci apparaît.

3 - Dès 1923, ces auteurs insistèrent sur le rôle des cellules immunologiquement compétentes dans le rejet des greffes intracérébrales. Si la greffe hétérologue transmissible était accompagnée des propres cellules spléniques de l'animal, la tolérance était brisée et il y avait rejet. Cette remarquable expérience avait une vérification réciproque : des cellules spléniques homologues, provenant d'un animal sans rapport avec l'hôte, n'occasionnent aucun rejet. Ce résultat étonnant, qui n'a jamais été reproduit depuis, fournissait à l'avance la base de la notion medawarienne d'exclusion immunitaire du cerveau par absence de lymphatiques.

Plus tard, GREENE (151 - 152 - 153) devait confirmer ces lois par des expériences d'homo et d'hétérotransplantations intracérébrales. Son seul apport est pratique : la mise en évidence de la possibilité, pour des médulloblastomes, et des glioblastomes humains, de métastasier dans les cerveaux d'animaux de laboratoire (confirmée en France par FEBVRE)(114) et de se développer dans la chambre antérieure de l'oeil.

Parmi les travaux expérimentaux confirmatifs (295), les plus poussés sont ceux de SCHEINBERG (356 - 357 - 358) utilisant des iso ou des allotransplants d'un glioblastome transmissible (d'origine chimique). Chez la souris, trois ordres de résultats ont été apportés :

- SCHEINBERG contribua à relativiser la notion de tolérance intracérébrale en montrant que seulement 35 % d'allogreffes sont tolérées en primotransplantation.
- Il confirma la normalité de la réaction de rejet au niveau du système nerveux central, après qu'une préimmunisation systémique (sous-cutanée) ait été pratiquée. Au 4ème jour de la greffe, chez des souris préimmunisées, apparaissent des manchons périvasculaires en périphérie, au niveau des gaines de Virchow-Robin ; au 6ème jour, des lymphocytes sont présents autour et dans la tumeur. Au 8ème jour, la tumeur est occupée par des lymphocytes et par une réaction gliale débutante. Au 14ème jour, la tumeur est fragmentée au sein d'un énorme granulome lymphocytaire tandis que des macrophages apparaissent, chargés de débris. En fin de processus, la réaction se cicatrise avec du tissu fibreux et glial.

Cette évolution histologique est graduée et répond fidèlement à l'évolution clinique du rejet : les souris préimmunisées qui meurent sans rejet présentent une quasi-absence d'infiltration lymphocytaire. Chez des souris hyperimmunisées par des injections itératives de complexe tumeur-adjuvant de FREUND, la réaction est plus constante, plus intense et plus rapide.

Par analogie avec l'E.A.E., on peut dire que SCHEINBERG a créé une *encéphalotumorite allergique expérimentale*.

- Au niveau pratique, les résultats les plus remarquables consistent en la guérison des souris préimmunisées après greffe cérébrale. Ce travail est la base expérimentale d'une *immunothérapie* par administration systémique de tumeur.

- II- CHEZ L'HOMME

Trois sortes de travaux ont été réalisés :

A - Les travaux des HELLSTRÖM sur le neuroblastome périphérique.

Il s'agit de tumeurs neuronales de l'enfant, le plus souvent d'origine sympathique (médiastinale, voire surrénale), de dissémination lymphoïde et sanguine (métastases au niveau du foie et de la moëlle osseuse), possédant une propriété très particulière : la possibilité de régressions spontanées après un geste chirurgical ou thérapeutique à l'évidence insuffisant. (EVERSON et Coll. 1966) (109).

HELLSTRÖM et Coll. en 1968 (173), ont testé les sérums et les lymphocytes de malades porteurs de neuroblastomes en présence de leurs propres cellules tumorales cultivées. Ils ont réussi à mettre en évidence trois phénomènes :

- 1 - les lymphocytes sanguins des malades eux-mêmes ou d'autres malades porteurs de la même tumeur inhibent les cultures de neuroblastomes, à l'inverse de lymphocytes témoins ; les fibroblastes normaux en culture ne sont pas inhibés.
- 2 - les lymphocytes des mères (en bonne santé) des malades porteurs de neuroblastomes inhibent les cultures de cellules neuroblastomateuses de leurs enfants et d'autres enfants.
- 3 - le degré d'inhibition est à peu près égal chez les malades apparemment guéris et chez ceux qui sont en généralisation métastatique.

Ce sont les sérums qui vont permettre de différencier ces deux types de malades (177). Les sérums des malades en rémission ou de parents de malades contiennent des anticorps cytotoxiques pour les cellules

de neuroblastomes en culture - (173). Par contre les sérums des malades en évolution possèdent des anticorps capables de bloquer l'inhibition tumorale exercée par les propres lymphocytes du malade (anticorps bloquants) : ils sont aussi indirectement facilitants - (177). Ainsi la présence de la tumeur induit-elle une facilitation : on ne connaît pas encore, cependant, le mécanisme de ce phénomène.

°
° °

Dans la mesure où l'immunité du système nerveux périphérique semble pouvoir être rigoureusement superposée à celle du système nerveux central (127), ces résultats peuvent fournir une indication sur l'immunologie des tumeurs cérébrales.

B - Les travaux de RIDLEY et CAVANAGH sur l'infiltration lympho-plasmocytaire des gliomes

Dès 1960, Ivan BERTRAND et MANNEN (31) avaient attiré l'attention sur les infiltrations périvasculaires dans les gliomes astrocytaires. En 1971, RIDLEY et CAVANAGH (344) publient une analyse systématique de l'infiltration lympho-plasmocytaire dans 93 tumeurs cérébrales non radiothérapées prélevées à l'autopsie. Sur 77 glioblastomes (astrocytomes 3 et 4), 50 (soit 64 %) présentent une telle infiltration ; 34 % présentent une très forte infiltration et parallèlement une durée moyenne d'évolution clinique très courte : 6 mois ; les glioblastomes qui ne présentent pas d'infiltration se placent dans un groupe de survie moyenne plus longue (11 mois). Au contraire, 11 % seulement des astrocytomes présentent une forte infiltration lymphocytaire ; 55 % d'astrocytomes ne présentent aucune infiltration.

Il y a donc corrélation évidente entre le grade d'anaplasie -corroboré par la malignité clinique- et l'infiltration lymphocytaire.

La signification de ces résultats n'a guère été soulignée par les auteurs. Certes ces données vont à l'encontre, apparemment, des résultats les plus souvent admis, à savoir que l'infiltration lymphocytaire est de bonne valeur pronostique parce qu'elle témoigne d'une réaction immune de l'hôte. Et les auteurs de s'interroger sur la nature des processus qui bloquent l'efficacité de cette réponse immune ...

Pour notre part, nous voyons dans ces résultats la preuve de 3 phénomènes :

- 1 - les tumeurs astrocytaires sont antigéniques (aucune infiltration

lymphocytaire n'est prouvée dans les autres gliomes, oligodendrogliomes, épendymomes),

- 2 - les tumeurs les plus malignes sont les plus antigéniques,
- 3 - les réactions immunitaires sont insuffisantes par rapport à la virulence des tumeurs.

Cette triple hypothèse sera confirmée par nos expériences.

C - Les autogreffes de glioblastomes chez l'homme et l'exploration sommaire de l'immunologie des gliomes.

Des expériences d'autogreffe (28 - 26 - 36 - 286) sous-cutanée de fragments de glioblastomes ont été effectuées, en particulier par GRACE (145). Une première série (144) pratiquée avec des fragments de glioblastomes obtenus lors de l'opération de patients montra seulement que le taux de prise des greffes sous-cutanées était bas.

Une deuxième série (145) chez six malades, avec inoculation sous-cutanée de cellules mises en suspension, a permis une étude des taux circulants d'anticorps antitumoraux et de l'hypersensibilité retardée cutanée à des extraits de tumeur. Il a été constaté :

- que les malades qui ne rejettent pas la greffe (2/6) ont des intradermoréactions négatives à l'extrait de tumeur.
- que la moitié des malades qui rejettent l'autogreffe (2/6) présentent une intradermoréaction positive à l'extrait de tumeur, exactement comparable à une I.D.R. tuberculique, débutant à la 36^{ème} heure maximale à la 48^{ème}. Tout se passe donc comme si les malades qui rejettent la greffe avaient une hypersensibilité retardée contre leur tumeur. Cliniquement, les malades qui rejettent la tumeur n'en restent pas moins évolutifs, comme le montrèrent d'autres expériences : *la simple greffe n'a pas de valeur thérapeutique.*

D - L'exploration de l'immunologie des sujets porteurs de gliomes est encore à ses débuts.

In vitro, CIEMBRONIEWICZ (81) a pu montrer que des lymphocytes sanguins de malades opérés de glioblastomes réagissaient sur des cellules gliomateuses cultivées par transformation en cellules "blast-like". Appliquant de façon plus standardisée le test de transformation lymphocytaire, STJERNSWÄRD (390) a pu montrer que 4 malades sur 32 testés présentaient après l'intervention une sensibilisation lymphocytaire antiglioblastome.

Le rôle des anticorps, chez l'homme, est aussi problématique que chez l'animal : des anticorps xénogéniques (de lapin) marqués ont été utilisés (87 - 88 - 259 - 260) aux Etats-Unis pour localiser la tumeur (immuno-gam-magraphie), voire pour la traiter. Les résultats cliniques sont trop peu nombreux pour pouvoir être interprétés.

Des anticorps autologues auraient été mis en évidence par GRACE (145) essentiellement dans le cas de "tolérances" aux autogreffes de glioblastomes.

Cependant, les réactifs antigéniques utilisés pour les réactions immunologiques, dans ce travail neurochirurgical, nous paraissent insuffisamment définis, eu égard aux réactions employées (fixation du complément), en particulier.

°
° °

L'ensemble de ces résultats permettait, avant ce travail, de se représenter l'immunologie des tumeurs cérébrales -en particulier des gliomes- selon l'hypothèse suivante :

La tumeur primitive réalise, ainsi que toute tumeur, une greffe de tissu étranger. Mais celle-ci possède une double particularité :

- Elle se trouve dans un site exclu, *privilégié*, et tout se passe comme si elle ne pouvait en sortir : les métastases systémiques de gliomes sont exceptionnelles (246 - 134 - 314), provoquées dans les rares cas notés par des ruptures artificielles de la barrière cérébrovasculaire. *Théoriquement*, elle n'informe pas l'organisme de son existence et n'induit pas de réaction immunitaire : d'où la gravité de son évolution.

En fait, les effractions vasculaires spontanées, la proximité des ventricules et des espaces sous-arachnoïdiens peuvent être à l'origine d'une rupture de la B.B.B. et d'hydrencéphaloimmunité, mais celle-ci pour n'être pas "rien", est quasi négligeable par rapport à la virulence de la tumeur. Il existe donc une *tolérance exceptionnelle* aux tumeurs cérébrales.

- En revanche, dès lors que l'on informe l'organisme de l'existence de la tumeur par une inoculation systémique, l'autoimmunité antitumeur est beaucoup plus intense que pour les néoplasmes systémiques : elle additionne la néoantigénicité tumorale et l'antigénicité propre du tissu glial. On se trouve donc, *théoriquement* dans la situation où doit se déclencher, par analogie avec l'E.A.E., une encéphalotumorite expérimentale. *En fait*, cette réaction est loin d'être le "tout" opposé au "rien" : elle est régie par les lois générales quantitatives du rejet tumoral et est modulée par les

six paramètres quantitatifs que nous avons énumérés : quantité d'antigénicité, quantité d'information antigénique, quantité globale de cellules immunologiquement compétentes, quantité d'immunisation, quantité de contact effecteur, quantité numérique et "de virulence" des cellules cibles.

°
° °

CONCLUSION A LA PREMIERE PARTIE

Des données accumulées au long de ces chapitres, il ressort que, bien qu'elle ne leur ait jamais été appliquée, l'immunothérapie adoptive ou active est légitime dans les tumeurs cérébrales gliales humaines. Une telle thérapeutique se fonde sur trois phénomènes probables, mais non démontrés :

- 1 - En tant que tumeurs, elles possèdent des antigènes tumoraux capables de déclencher une réaction immune.
- 2 - En tant que parties du système nerveux, elles sont accessibles aux réactions immunes dirigées contre ces antigènes, sans compter les antigènes "d'organe" de la névroglie, normalement sequestrés, qui en accentuent le caractère étranger vis à vis de l'organisme.
- 3 - En tant que tumeurs gliales, elles doivent réagir à l'immunothérapie active curative comme les gliomes de souris réagissent à l'immunothérapie active préventive.

Nos protocoles ont été conçus non seulement pour obtenir un effet thérapeutique, mais pour démontrer ces trois hypothèses.

DEUXIEME PARTIE

M E T H O D E S E T M A L A D E S

CHAPITRE 7 - METHODES THERAPEUTIQUES

CHAPITRE 8 - 43 OBSERVATIONS D'IMMUNOTHERAPIE

C H A P I T R E 7

METHODES THERAPEUTIQUES ET CHOIX DES MALADES - RANDOMISATION -

Nous envisagerons successivement les protocoles réalisés à l'Hôpital Neurologique entre 1968 et 1971, les méthodes de choix des malades, les méthodes de répartition des divers malades entre protocoles différents, enfin nos méthodes d'analyse des résultats cliniques.

I - LES PROTOCOLES IMMUNOTHERAPIQUES

A) Le protocole I ou protocole "lourd" : Immunothérapie adoptive locale

a) Principe

Nous avons été obligés, pour effectuer un premier protocole raisonnable, d'éliminer trois facteurs d'immunisation :

- 1 - *La quantité d'antigénicité* ne pouvait être utilisée car il faut, pour l'augmenter, coupler un antigène connu à des protéines ou le polymériser par des liaisons chimiques du type Benzidine-bis-diazotée. Nous avons craint de dénaturer l'antigène.
- 2 - L'augmentation de la quantité globale des cellules immunologiquement compétentes et de la quantité d'immunisation à l'aide d'adjuvants n'ont pu être envisagées d'emblée. On sait que l'on n'emploie pas habituellement chez l'homme les adjuvants de Freund, qui peuvent créer des nécroses locales, voire des polyarthrites ; d'autre part la perspective de déclencher une encéphalomyélite allergique expérimentale humaine au cas où des fragments de substance blanche saine, mêlés à la tumeur, auraient été injectés en présence d'adjuvants, nous a d'abord fait rejeter ce type d'essai. Nous nous sommes bornés à badigeonner l'une des autogreffes avec du B.C.G.

En revanche nous avons choisi de jouer sur trois facteurs :

Facteur 1 : (quantité d'antigénicité) : pratiquer des autogreffes sous-cutanées pour "avertir" l'organisme de la présence d'une tumeur avec vaccination B.C.G. au niveau de l'une des cicatrices d'implant.

L'auto-immunité anti-tumorale peut être testée par des intra-dermo-réactions faites avec une quantité connue d'extrait de tumeur.

Facteurs 5 et 6 : (contact secondaire et nombre des cellules immunologiquement compétentes localement en compétition avec les cellules tumorales). Pour cela il était logique de recueillir des lymphocytes sensibilisés du malade par cathétérisme du canal thoracique, de les concentrer et de les réinjecter au niveau de la tumeur par voie sous-arachnoïdienne.

Au total, nous combinons chez l'homme :

- 1) L'expérience d'immunisation antiglioblastome de SCHEINBERG (dans la première forme sans adjuvant) (356).
- 2) Les expériences de transmission passive de l'immunité anti-tumorale, à partir du canal thoracique, considérés comme les plus actifs (75).
- 3) Les expériences de transmission neuro-immunitaire par voie sous-arachnoïdienne et d'hydrencéphalo-immunité de WAKSMAN (422).

Selon la typologie de MATHE (275) :

- 1) Il s'agit d'un protocole d'immunothérapie adoptive puisqu'il y a transfert de cellules par injection sous arachnoïdienne.
- 2) L'originalité de ce protocole tient au fait que cette immunothérapie adoptive est autologue et qu'elle est réalisée après une immunisation du sujet à l'aide de greffes également autologues.

b) Matériel et méthodes

A l'intervention, après vérification de la nature histologique de la tumeur par examen histologique extemporané, une greffe bilatérale de 1 cm³ de tumeur est pratiquée dans le tissu cellulaire sous-cutané, à mi-cuisse. Sur la cuisse droite est déposée une à deux gouttes de B.C.G. (Institut Pasteur). Des fragments de tumeur sont broyés à froid en solution saline, additionnés d'une goutte de Merthiolate et stockés à -70° (concentration finale en protéines: 0,05 g/ml).

Après l'intervention, les corticoïdes sont proscrits et le malade est laissé aux solutés hypertoniques, afin de ne pas gêner l'immunisation.

L'immunité est recherchée par des I.D.R. effectuées avec la quantité fixe de 0,5 ml de broyat, correspondant à 0,025g de protéine-tumeur, quatorze à vingt et un jours après l'intervention.

Lorsque cette I.D.R. est positive (érythème supérieur à 1 cm de diamètre, induration évidente) le patient est considéré comme sensibilisé et susceptible de subir un cathétérisme du canal thoracique.

L'intervention (Pr. Ag. ARCHIMBAUD) recherche le canal thoracique au niveau du creux sus-claviculaire gauche et tente de le cathétériser. Les modalités techniques qui suivent ont été bien codifiées par le groupe de l'Antiquaille (Pr. TRAEGER) : héparinisation infra-anticoagulante (100 mg), passage de lipides par sonde gastrique après intervention pour faire couler le canal, recueil de la lymphe dans des flacons plongés dans la glace sur mélange anti-coagulant.

Le débit journalier de lymphe est noté : les lymphocytes d'une journée sont réinjectés dans la journée du lendemain, après contrôle de stérilité et de vitalité des cellules.

La voie de réinjection est sous-arachnoïdienne, par les trous de trépan, après contrôle de la localisation de la tumeur sur les artériographies primitives. Dans les modes opératoires plus récents, un réservoir de Rickham est placé dans le lit tumoral lors de l'intervention et permet de conduire directement les lymphocytes vers le site tumoral après ponction de sa tête de plastique, placée juste sous le cuir chevelu.

Les résultats immédiats sont notés : les résultats ultérieurs sont suivis par E.E.G. et gamma-encéphalographie.

c) Remarques pratiques

Ce protocole est relativement lourd et nécessite environ deux mois d'hospitalisation. Tous les malades qui sont susceptibles de bénéficier d'un cathétérisme du canal thoracique n'ont pas de résultats chirurgicaux positifs, étant donné les servitudes anatomiques de cette intervention difficile. Ainsi seulement 3 malades sur 5 autogreffés à I.D.R. positive, ont-ils pu bénéficier d'un prélèvement lymphocytaire correct.

Pour toutes ces raisons, il s'est avéré nécessaire d'utiliser un protocole plus maniable, en essayant de jouer sur d'autres facteurs quantitatifs d'immunisation antitumorale.



PROTOCOLE II : IMMUNOTHERAPIE ACTIVE

PROTOCOLE LOT I : IMMUNOTHERAPIE SEULE

PROTOCOLE LOT II: IMMUNOTHERAPIE + COBALTOTHERAPIE.

FIGURE N° 2

B) Le protocole II ou protocole "léger".

a) Principe

Ce protocole porte son effort d'immunisation sur le facteur 2 (quantité d'information immunologique) et sur le facteur 4 (quantité d'immunisation), en prévoyant des injections répétées d'un complexe extrait tumoral-adjuvants. Il utilise aussi le facteur 6 (quantité locale de cellules immunologiquement compétentes par rapport à la quantité de cellules tumorales) : il fait suivre les injections d'une *radiothérapie* qui diminue le nombre des cellules tumorales. Chez certains malades, cette radiothérapie n'est pas effectuée.

Ainsi, ce protocole combine-t-il chez l'homme deux protocoles expérimentaux:

- 1) Celui de SCHEINBERG lequel ne comportait que 3 injections de complexe adjuvant-tumeur (357).
- 2) Celui de MIKULSKA, mettant en évidence le rejet accéléré de sarcomes murins par la radiothérapie, chez des animaux immunisés contre le sarcome (240).

Selon la typologie de MATHE, il s'agit d'une *immunothérapie active, spécifique*. Sa caractéristique, par rapport aux protocoles utilisés par MATHE et Coll. dans les leucémies, est qu'il s'agit d'une hyper-immunothérapie utilisant des adjuvants (et non le B.C.G.) ; d'autre part, elle est potentialisée par la radiothérapie.

b) Matériel et méthodes

- 1) A l'intervention, après vérification de la nature histologique par examen extemporané, la pratique d'une greffe sous-cutanée est conservée pour juger des possibilités de rejet de l'organisme chez 15 malades ; les 25 autres en sont exempts.

2) L'immunothérapie proprement dite. Le complexe injecté :

- a) Extrait de tumeur, conservé au grand froid, préparé par broyage au potter de fragments frais de tumeurs soigneusement lavés dans un volume égal de sérum physiologique stérile, sous ultraviolet. Le produit final contient 0,05 g/ml de protéine-tumeur (chaque injection comporte 0,07 à 0,1g de protéine-tumeur).
- b) Adjuvant de Freund complet (préparation personnelle). Les deux produits sont mélangés soigneusement avant l'injection et constituent une émulsion homogène.

- *Lieu d'injection* : tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse.
- *Fréquence des injections* : 1 fois par semaine, quelquefois une fois tous les 5 jours.
- *Durée du traitement* : 1 mois environ, avec, au total, 5 à 14 injections, selon les quantités d'extrait tumoral disponibles, pour un malade donné.
- *Chronologie du traitement* : début entre le 2ème jour et le 4ème jour après l'intervention.
- *Contrôle d'efficacité* : intradermoréactions avec 0,005g de protéine-tumeur au début et à la fin du traitement.
- *Précautions* : vérification de la possibilité de l'I.D.R. à la tuberculine chez l'enfant pour éviter la primo-infection expérimentale ; ne prescrire ni corticoïdes, ni antimétabolites.

3) Radiothérapie. Protocole :

Bain cobalthérapeutique cérébral administré pendant deux mois selon la technique de BOUCHARD (39).

Durée : 2 mois environ. Dose : 5 000 r/tumeur au total. Chronologie : début de la radiothérapie après le début de l'immunothérapie ; elle se prolonge longtemps après que l'immunothérapie spécifique a cessé. Quelquefois de nouvelles injections immunothérapeutiques sont pratiquées après la fin de l'irradiation.

c) Remarques pratiques

Avantages : le traitement est véritablement "léger" par rapport au précédent dans la mesure où il ne consiste qu'en une série d'injections facilement applicables, pour peu que les suites chirurgicales soient bonnes et sans température.

Inconvénients :

- possibilités de réactions générales fébriles ;
- abcédation des injections (5 cas/40) ; évolution des injections vers le paraffinome et l'angrodermite pigmentée purpurique (3 cas/40) ;
- le plus souvent, les injections ne donnent lieu qu'à une légère induration à peine douloureuse ;
- il n'a jamais été noté de greffe tumorale à partir des injections de complexe extrait tumoral-adjuvant ;

- *il n'a jamais été noté d'encéphalomyélite allergique expérimentale humaine, ni de polyarthrite des adjuvants; on a seulement noté dans l'observation n°6 un état inflammatoire diffus, avec une composante neurologique possible, régressif sous une courte corticothérapie.*

Au total, il s'agit d'un traitement parfaitement anodin, sans danger propre.

II - CHOIX DES MALADES

Nous avons choisi de faire porter notre étude essentiellement sur les tumeurs gliales de haute malignité, c'est à dire les glioblastomes.

Une première raison à ce choix est le pronostic rapidement fatal de ces tumeurs, encore largement inaccessibles à la chirurgie comme à la chimio-thérapie et à la radio-thérapie, amenant donc à essayer de nouvelles voies thérapeutiques. Moralement, on est plus fondé à proposer un traitement expérimental à ces malades qu'aux porteurs de tumeurs plus bénignes. Sur le plan de l'expérimentation, cette brièveté d'évolution permet en outre de juger rapidement la valeur du traitement proposé par rapport aux témoins.

Une deuxième raison est la fréquence notable de ces tumeurs, permettant d'offrir des résultats dont l'exploitation statistique est valable (80 tumeurs cérébrales sont envisagées dans nos résultats).

Une troisième raison est la grande homogénéité de ces tumeurs, pour lesquelles les corrélations histo-cliniques sont solidement établies.

Cependant, un certain nombre d'autres tumeurs ont été traitées à titre comparatif.

Sur le plan clinique, seuls ont été comptabilisés les malades ayant des suites opératoires satisfaisantes.

Les critères neuropathologiques ont été les suivants :

a) Macroscopie

Tumeur de la fosse postérieure et tumeurs médullaires ont été exclues°. Seules sont envisagées les tumeurs hémisphériques.

b) Histologie

Dans toute cette étude, la classification de KERNOHAN (206 - 207) est admise, c'est à dire que les astrocytomes de grade 3 et 4 sont assimilés aux glioblastomes.

Les tumeurs en récurrence, dont l'histologie est de grade 3 ou 4 à la nouvelle intervention alors que l'histologie était de grade 1 ou 2 lors de la 1ère intervention, sont considérées comme d'authentiques

°. A l'exception d'un medulloblastome vermien.

glioblastomes à compter de la 2ème intervention.

Au total, 30 glioblastomes -dont 26 chez l'adulte- ont été retenus. C'est sur des 30 cas homogènes que nous fonderons nos conclusions.

Parallèlement, quelques astrocytomes, oligodendrogliomes, épendymomes, ont été étudiés.

III - RANDOMISATION

(répartition des malades en lots selon le hasard).

Pour qu'une exploitation statistique des résultats soit possible, nous avons adopté le système de la randomisation pour administrer nos protocoles.

Seuls sont étudiés de cette façon les protocoles d'immunothérapie active (B), le protocole A (3 malades) n'étant pas applicable en série. Les malades ont été répartis au hasard dans les lots suivants :

Lot I : Immunothérapie active post-opératoire simple : 10 glioblastomes (3 astrocytomes ; 1 oligodendrogliome, 1 épendymome)

Lot II : Immunothérapie active post-opératoire combinée à la cobaltothérapie (5000 r/T pendant 45 jours) 18 glioblastomes.
(4 astrocytomes, 1 oligodendrogliome, 1 gliome "mixte", 1 médulloblastome).

Lot III : Radio-cobalto-thérapie simple (5000 r/T : 45 jours) :
20 glioblastomes.

Lot IV : Abstention thérapeutique post-opératoire : 17 glioblastomes

Il s'agit de malades dont la famille a refusé toute radiothérapie et pour lesquels les médecins traitants n'ont pas appliqué de thérapeutiques antimitotiques.

Au total, 43 tumeurs cérébrales ont été traitées par immunothérapie, dont 42 gliomes, comprenant 30 glioblastomes.

28 de ces glioblastomes ont subi une immunothérapie active et leur devenir est statistiquement comparé à celui de 37 glioblastomes "témoins". L'essentiel de notre étude statistique portera sur ce groupe homogène de 65 glioblastomes.

IV - CRITERES D'EVOLUTION CLINIQUE

La plupart des statistiques internationales livrent leurs résultats en nombre de mois de survie après le 1er geste thérapeutique. Si ce chiffre est facile à obtenir, sa signification n'est pas totalement claire car bien des malades subissent de nouveaux traitements -interventions, traitements symptomatiques- qui retardent l'issue clinique, alors que carcinologiquement le malade est en évolution depuis longtemps.

C'est la raison pour laquelle, tout en donnant ce chiffre pour que des comparaisons soient possibles avec la littérature internationale, nous ne lui accordons pas une valeur fondamentale.

Plus intéressant nous paraît, au plan carcinologique, la notion de rémission (après le 1er geste chirurgical). Cette notion s'applique parfaitement aux hémopathies, leucémies en particulier, et constitue pour elles le critère fondamental de l'évolutivité. Pour les tumeurs solides, dont l'évolution est surtout conditionnée par les métastases, cette notion n'a guère d'intérêt. Mais en matière de tumeur cérébrale, on se retrouve dans une situation comparable aux leucémies :

- les métastases n'interviennent pas,
- la rechute clinique est conditionnée par le développement d'un certain nombre de cellules dans un système limité, l'espace sustentatoire, comparable à l'espace sanguin.

La durée de la rémission a donc le double intérêt d'avoir une signification clinique précise -la fin du confort apporté par le traitement- et une signification biologique, l'échec des processus opposés à la carcinogénèse.

On s'attachera donc surtout à la comparaison des durées de rémission entre les différents groupes randomisés.

V - ANALYSE STATISTIQUE

Les 4 lots seront comparés selon 2 méthodes :

- le test de comparaison des moyennes de survie et de rémission, avec recherche de différences significatives entre les lots.
- la méthode "actuarielle", c'est à dire l'analyse des rémissions et des survies cumulatives en fonction du temps : les courbes ainsi calculées permettent de connaître le pourcentage de malades en rémission ou en survie à un moment donné. L'intérêt de cette méthode est de pouvoir s'appliquer à des lots dont tous les malades n'ont pas terminé leur rémission ou leur survie. Enfin, ces courbes permettent de connaître les "médianes", c'est à dire le temps auquel 50 % des malades sont encore en rémission ou en survie. La recherche de significativité statistique sera appliquée à ces courbes.

C H A P I T R E 8

43 OBSERVATIONS D'IMMUNOTHERAPIE

I - IMMUNOTHERAPIE ADOPTIVE : 3 OBSERVATIONS

Observation n° 1 - Mme BON...

Début octobre 1968, somnolence exagérée, céphalées et dysarthrie. Fin octobre, apparition d'une hémiplégie droite et d'une aphasie de type Wernicke. A l'examen, malade en HIC présentant une hémiplégie droite flasque avec participation faciale, sans signe de Babinski. L'artériographie carotidienne gauche montre un très important soulèvement sylvien avec engagement.

. Intervention (Dr DECHAUME) le 8 novembre 1968.
Tumeur temporale gauche profonde
Lobectomie temporale respectant le tiers postérieur. Exérèse apparemment complète.

. Histologie Glioblastome isomorphe avec hyper-vascularisation nécrose et hémorragies (grade 4).

. Immunothérapie adoptive

- Autogreffe le jour de l'intervention : implant de 2 fragments de 1 cm³ de volume au niveau de chaque cuisse, à droite avec B.C.G.

- le 2 décembre 1968, cathétérisme du canal thoracique (Pr Ag. ARCHIMBAUD)
Recueil les 2 - 3 - 4 - 5 décembre de 1 litre de lymphes/jour en moyenne.
Réinjection des lymphocytes au niveau de la tumeur le 5 décembre (6 milliards de lymphocytes) à l'aide d'un trocard de Cushing. La tolérance est remarquable. Les 7 - 8 - 9 décembre, apparaît une agitation psychomotrice, sans fièvre ni signes neurologiques nouveaux, qui disparaît facilement. La malade peut bien-tôt rentrer chez elle.

. Récidive : le 5 février 1969, hémiplégie droite massive avec aphasie.

. Réintervention : le 11 février 1969 (Dr DECHAUME), on découvre une tumeur encapsulée (IV partie). Exérèse sustotale.

. Décès à domicile en avril 1969.

En résumé : - début : 56 ans
- rémission : 3 mois
- survie : 5 mois.

Observation n° 2 - Mme FOL...

Antécédents de glioblastome opéré le 26 juin 1968 (Pr Ag. LAPRAS). (Tumeur frontale droite volumineuse, partiellement kystique. Lobectomie préfrontale réglée. Exérèse apparemment totale. Histologie : glioblastome isomorphe hypervascularisé et nécrotique).

Fin octobre 1969, apparition d'une H.I.C. et de troubles psychiques majeurs, avec troubles du comportement et "moria".

- 2ème intervention - le 8 novembre 1968 (Pr Ag LAPRAS)

Tumeur frontale droite de la taille d'un pamplemousse. Exérèse très incomplète (car il existe un prolongement tumoral dans le corps calleux, en arrière). Autogreffe.

- Histologie : glioblastome isomorphe de grande malignité, hypervascularisé et nécrotique (grade 4).

. Immunothérapie adoptive

- Cathétérisme du canal thoracique le 3 décembre 1968 (Pr Ag. ARCHIMBAUD). Réinjection des lymphocytes les 4 - 5 - 6 décembre. Les injections pratiquées au trocard de Cushing, sont parfaitement tolérées. Le cathétérisme est interrompu le 10 décembre, les quantités injectées au total sont de 22 milliards de lymphocytes. Les lymphocytes diffusent peu dans les espaces sous-arachnoïdiens : on ne trouve que 10 à 20 lymphocytes dans le LCR après les injections. Malgré les perfusions protéiques, le cathétérisme du canal thoracique entraîne un amaigrissement important (4 kg en 7 jours) et une asthénie intense. La malade peut cependant quitter le service fin décembre 1968 pour une maison de repos.

. Récidive le 22 janvier 1969 : Hémiplégie gauche. Décès le 20 mars 1969 dans un tableau d' H.I.C.

. Autopsie

En résumé : - Début 60 ans
- Rémission : 2,5 mois
- Survie : 4,5 mois.

Observation n° 3 - Mr AUF...

Crise comitiale généralisée en avril 1967. Bilan clinique négatif pendant 6 mois. En septembre 1968, hémiplégie gauche. L'artériographie montre une lésion expansive frontale droite.

. Intervention, 9 septembre 1968 (Pr Ag. GOUTELLE). Tumeur frontale droite. Exérèse incomplète du gliome qui infiltre la cérébrale antérieure et la péricalleuse. Autogreffe.

. Histologie : astrocytome "mixte", astrocytaire et oligodendroglial, dont certaines plages nécrotiques, obligent à faire porter le diagnostic de "grade 3".

. Immunothérapie adoptive: Cathétérisme du canal thoracique (Pr Ag. ARCHIMBAUD), le 23 décembre 1968. Prélèvement d'une moyenne de 3,5 milliards de lymphocytes/jour, qui sont réinjectés entre le 24 et le 31 décembre in situ. Au total, 20 millions de cellules ont été injectées. La tolérance est remarquable. On note seulement dans les suites un infarctus pulmonaire (le 12 janvier 1969), 7 jours après l'interruption du cathétérisme. Guérison. Le malade rentre chez lui et reprend son travail. L'examen restera négatif pendant 24 mois.

. Récidive : le 30 septembre 1970, la gammagraphie montre un foyer du foyer frontal droit. Les signes cliniques sont encore absents. Au total, Rémission de 24 mois.

. 2ème intervention : le 6 octobre 1970 (P^r Ag. GOUTELLE) : énorme récidive kystique et charnue envahissant le ventricule et passant sous le faux. Il n'existe aucun espace clivable.

Exérèse à nouveau incomplète.

. Histologie : glioblastome grade 4 avec abondante vascularisation, nécroses nombreuses et pseudorosettes périnécrotiques.

Les suites sont compliquées par une méningite, rapidement guérie sous traitement antibiotique majeur.

. 2ème récidive : le 16 février 1971. Décès le 26 février 1971, à son domicile.

En résumé : - Début : 37 ans
- Rémission : 24 mois
- Survie : 30 mois.

II - IMMUNOTHERAPIE ACTIVE : 40 CAS

Nous étudierons en détail les observations du lot I (Immunothérapie active post-opératoire seule) et du lot II (Immunothérapie active post-opératoire combinée à la radio-thérapie), avant de les colliger sous forme de tableau.

Les lots témoins (lot III : radiothérapie seule ; lot IV : sans traitement) seront présentés directement sous forme de tableau.

1) - LOT I : Immunothérapie active post opératoire simple.

15 malades dont : 10 glioblastomes
3 astrocytomes
1 oligodendrogliome
1 épendymome.

Observation n° 4 - Mr LOS...

(Antécédent d'astrocytome temporal opéré en septembre 1965 (P^r Ag. LAPRAS)
Apparition début juin 1967 d'une hémiparésie gauche spasmodique avec réflexes vifs, signe de Babinski gauche et participation faciale.

. Intervention : le 23 juin 1969 : (P^r Ag. LAPRAS) énorme tumeur temporale droite dépassée. Hémisphérectomie extra-thalamo-caudée. L'exérèse reste cependant incomplète parce qu'il existe des fusées tumorales dans le tronc cérébral et la tête du noyau caudé. Autogreffe. Suites simples.

. Histologie : glioblastome avec hypervascularisation et nécrose, de grade 4.

. Immunothérapie : 7 injections réparties entre le 13 octobre et le 11 novembre 1969.

. Récidive : le 13 janvier 1970 : tableau d'HLC progressive - Décès : début février 1970.

En résumé : - Début : 44 ans
- Rémission 6,5 mois
- Décès : 7 mois.

Observation n° 5 - Melle PEY...

(Antécédents de sponglioblastome de grade 3 temporo-occipital opéré par le Pr Ag. LAPRAS en décembre 1969. Suites simples. Radiothérapie : 4000 r/T).
Début mai 1969 : hémiplégie gauche avec participation faciale et H.I.C.

. Intervention (Pr Ag. LAPRAS) 12 mai 1969 : énorme récidive temporo-pariétale. Hémisphérectomie extra thalamo-caudée. Exérèse apparemment complète. Autogreffe ; Histologie : Glioblastome de grade 3 - 4, gardant des caractères "spongioblastiques".

. Immunothérapie active : 6 injections entre le 4 juin et le 24 juillet 1969.

. Récidive : le 13 décembre 1969. Décès au domicile le 23 décembre 1969.

En résumé : - Début : 6 ans 1/2
- Rémission : 7 mois avec immunothérapie simple (contre 5 mois de rémission précédente avec radiothérapie)
- Survie : 7 mois.

Observation n° 6 - Mr BOU...

Le 17 mars 1970, apparition d'une crise jacksonienne G, avec parésie post critique du bras gauche. En avril 1970, il existe une hémiparésie gauche avec signe de Babinski et participation faciale discrète. L'artériographie carotidienne droite montre un refoulement en bas et en avant des branches de l'artère péricalleuse.

. Intervention : le 27 avril 1970 (Pr Ag. LAPRAS) : tumeur frontale postérieure droite, para-sagittale, assez bien limitée par rapport au cortex adjacent. Exérèse apparemment complète. Pas d'autogreffe. Suite simples.

. Histologie : Astrocytome 2 en certains endroits, mais il existe des plages nécrotiques, d'ailleurs visibles macroscopiquement qui doivent faire porter le diagnostic de glioblastome (astrocytome de grade 3).

. Immunothérapie : 5 injections entre le 16 mai et le 25 juin. En juillet, ce malade présente un tableau inflammatoire comportant des arthralgies, une fièvre tenace à 38° - 39°5, une asthénie et une sensation de malaise général, avec des troubles de type hystérique. Il n'existe aucun signe de récidive localisée réelle et cette éventualité est éliminée par l'artériographie carotidienne droite. Par contre, le L.C.R. est discrètement inflammatoire avec 0,90 g de protéine et 20 éléments essentiellement lymphocytaires. L'immunoélectrophorèse du L.C.R. montre un tracé de type transsudatif. Les globulines sont augmentées à 20 mg/ml. On conclut à une inflammation neuro-immunologique. Une corticothérapie injectable pendant 3 jours (200 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone) supprime tous les symptômes.

. 2ème intervention (P^r Ag. LAPRAS) : 23 novembre 1970. Volumineuse récidive clivable du parenchyme environnant et adhérent à la faux à sa face interne. Exérèse très complète. Suites simples.

. Histologie : astrocytome grade 4 indiscutable avec composante vasculaire extrême, zones de nécrose et d'hémorragies.

. Nouvelle série d'immunothérapie : 4 injections entre le 13 novembre et le 28 décembre 1970. Encore en rémission en septembre 1971.

En résumé : - Début : 39 ans
- 1ère rémission : 6,5 mois
- 2ème rémission : 10 mois, au moins.
- Survie globale : > à 17 mois.

Observation n° 7 - Mr JOL...

En janvier 1970, perte progressive minime de la force du bras et de la main à droite. En mai 1970, hémiplégie droite spasmodique confirmée, avec signe de Babinski à droite, sans participation faciale. L' EEG montre un foyer d'ondes lentes permanentes au niveau de la région fronto-rolandique de l'hémisphère gauche. L'artériographie carotidienne gauche montre une image d'imprégnation tumorale frontale, haut située et postérieure, de la dimension d'un abricot.

. Intervention : le 13 mai 1970 (P^r Ag. LAPRAS). Tumeur retro-coronale gauche para-sagittale. Exérèse incomplète.

. Histologie : glioblastome isomorphe, très vascularisé et largement nécrotique (grade 4).

. Immunothérapie : 6 injections entre le 8 juin et le 31 août.

. Récidive : Fin septembre 1970. Décès au domicile le 13 octobre 1970.

En résumé : - début : 50 ans
- Rémission : 4,5 mois
- Survie : 5 mois.

Observation n° 8 - Mme LIO...

Début apparent en février 1970 par jargonaphasie et état confusionnel résolutifs en 24 h. Le 10 mai 1970, installation rapide d'une aphasie de Wernicke avec jargonaphasie, discrète hémiparésie droite à prédominance brachio-faciale. Il n'existe pas de signe de Babinski à droite et les réflexes sont égaux et symétriques. Le FO montre un oedème papillaire bilatéral. L'artériographie objective un volumineux processus expansif temporal postérieur gauche avec gros engagement, sans image d'imprégnation.

. Intervention : le 19 mai 1970. Volumineuse tumeur sous-temporale en contact avec la tente du cervelet et du tronc cérébral, refoulant l'insula et le lobe temporal, englobant la cérébrale postérieure. Exérèse probablement incomplète.

. Histologie : "Glioblastome isomorphe, très invasif, atteignant la surface du cortex avec d'innombrables néo-vaisseaux et des ébauches de nécrose".
Séquelles : aphasie;hémiparésie droite complète.

. Radiothérapie pratiquement négligeable. Moins de 1000 r/T ont été administrés, la malade ne supportant pas l'irradiation.

. Immunothérapie : 6 injections entre le 2 juin et le 25 septembre 1970.

. Récidive : le 28 décembre 1970. Décès le 14 janvier 1971.

En résumé : - Début : 50 ans
- Rémission : 7,5 mois
- Survie totale : 8 mois.

Observation n° 9 - Mr VAL...

Antécédents de glioblastome. (Débuts des troubles le 13 août 1968 par une monoparésie du membre supérieur gauche, suivie de crises Bravais-Jacksoniennes gauche.

1ère intervention le 12 mai 1969. Tumeur rolandique droite envahissant le cortex. Exérèse probablement incomplète. Histologie : glioblastome isomorphe de grade 4. Radiothérapie : 500 r/T (cobalt).

Récidive début janvier 1970 : hémiparésie massive : troubles arthriques discrets, oedème papillaire bilatéral. Un traitement médical symptomatique prolonge la durée de cette récidive, mais en mai, les signes sont à nouveau majeurs.

. Intervention le 16 juin 1970(D^r FISCHER) : Récidive rolandique. La tumeur est enkystée, homogène avec des zones jaunes nécrotiques. Enucléation. Exérèse complète. Suites simples.

. Histologie : glioblastome grade 4, largement nécrosé, avec d'intenses infiltrations lymphoplasmocytaires périvasculaires dans la tumeur et dans le cortex adjacent.

. L'interdermoréaction à l'antigène tumoral est positive, avant traitement (20 mm)

. Immunothérapie : 12 injections entre le 1er juillet 1970 et le 23 décembre 1970.

. Récidive : début février 1971. La symptomatologie se résume à un gonflement du volet et à des céphalées, le côté gauche étant déjà totalement paralysé. Traitement médical. Décès le 26 juin 1971.

En résumé : - Début : 46 ans
- Rémission : 8 mois.
- Survie : 12 mois

Observation n° 10 - Mme FON...

Début brutal en septembre 1970 par des troubles moteurs gauches. A l'examen, monoparésie du membre inférieur gauche avec signe de Babinski. La malade sombre rapidement dans des troubles de conscience par HIC et complète ses troubles en hémiplégie gauche avec participation faciale. L'artériographie carotidienne droite montre une volumineuse lésion expansive frontale avec des néo-vaisseaux.

. Intervention : (P^r Ag. LAPRAS) : 17 septembre 1970 : tumeur corticale pré-frontale para-sagittale. Exérèse incomplète.

. Histologie : glioblastome isomorphe avec nécrose et hémorragies (grade 4).

. Immunothérapie : 8 injections entre le 28 septembre et le 23 novembre 1970.

. Récidive brutale : le 22 janvier 1971. Décès le 15 février 1971.

En résumé : - Début : 65 ans
- Récidive : 4 mois
- Décès : 5 mois.

Observation n° 11 -Mr COM...

(Antécédents d'astrocytome. En septembre 1968, céphalées frontales violentes et hémiplégie droite complète. Intervention en septembre 1968. Astrocytome 2 Suites simples. Le malade reprend son travail : examen neurologique négatif).

En juin 1970, apparition d'une hémiplégie droite massive et d'une H.I.C.

. Intervention : le 26 juin 1970 (P^r Ag. GOUTELLE). Volumineuse récidive infiltrante charnue, para sagittale, implantée sur le ventricule latéral. Exérèse incomplète. Suites simples.

. Histologie : - gliome astrocytaire, avec nombreuses anomalies, monstruosités nucléaires et vascularisation intense. Il s'agit au moins d'un astrocytome de grade 3.

. Immunothérapie : 7 injections entre le 3 juillet et le 26 octobre 1970. Pas de complications.

. Récidive : fin décembre 1970, avec hémiplégie droite progressive, aggravation d'une aphasie de Broca, crises comitiales généralisées fréquentes, malgré le traitement.

. Intervention : le 11 janvier 1971 (P^r GOUTELLE) Récidive frontale postérieure gauche, limitée en superficie, mais infiltrante en profondeur dans les noyaux gris. Exérèse partielle.

. Histologie : astrocytome grade 3 - 4 très anaplasique.

Suites compliquées par un écoulement de LCR. En mars 1971, le malade lourdement handicapé sur le plan neurologique passe en maison de repos. Pas de récidive en septembre 1971.

Au total : - Début : 34 ans
- 1ère rémission après immunothérapie : 6 mois
- Survie totale après immunothérapie : > 14 mois.

Observation n° 12 - Mr COU...

Début en août 1968 par une hémiparésie droite et des troubles confusionnels (en fait, des troubles caractériels remontent à plus de 10 mois). A l'examen, malade confus présentant une hémiparésie droite spasmodique avec participation faciale et signe de Babinski droit. L'artériographie carotidienne gauche montre une image de processus expansif frontal gauche bas situé.

Intervention (Pr Ag. LAPRAS) le 3 septembre 1970 : gliôme frontal antérieur profond. Exérèse incomplète. Suites simples.

. Histologie : astrocytome de grade 3 (glioblastome) avec d'assez nombreuses anomalies nucléaires et de petites zones nécrotiques.

. Immunothérapie : 5 injections entre le 20 septembre et le 18 octobre 1970.

. Récidive : le 10 novembre 1970 - Décès le 15 novembre 1970.

En résumé : - Début : 42 ans
- Rémission : 2,5 mois
- Survie : 2,5 mois.

Observation n° 13 - Mme BOU...

Hémiplégie gauche totale et complète le 15 octobre 1970 avec participation faciale, sans signe de Babinski, et troubles sensitifs massifs de tout l'hémicorps. Syndrome d'HIC. Etat général précaire, avec cachexie et température sub-fébrile. A l'artériographie, volumineuse masse tumorale fronto-pariétale droite.

Intervention le 9 novembre 1970 (Pr Ag. GOUTELLE). Tumeur frontale droite affleurant au cortex, au contact de la dure-mère, de taille volumineuse (une orange). Exérèse incomplète. Suites immédiates troublées.

. Histologie : Tumeur très cellulaire, avec hypervascularisation considérable, plages nécrotiques, atypies nucléaires, pseudo-rosettes. Au total, glioblastome dont la partie périphérique est relativement circonscrite au niveau de l'arachnoïde.

. Immunothérapie seule : 7 injections entre le 23 novembre 1970 et le 15 janvier 1971.

Récidive et décès le 13 février 1971.

En résumé : - Début : 72 ans
- Rémission : 2,5 mois
- Survie : 3 mois.

Observation n° 14 - Mme LEC...

En mai 1970, malaise avec dysesthésies du membre supérieur gauche et crises uncinées de Jackson, puis apparition d'une hémiparésie gauche avec signe de Babinski et réflexes exagérés, à participation faciale, sans troubles sensitifs. L'artériographie carotidienne montre une lésion expansive située au dessus et au fond de la vallée sylvienne au contact de l'insula, en avant du sillon de Roland.

. Intervention : le 31 août 1970 (P^r Ag. GOUTELLE). Volumineux gliome occupant la partie profonde et postérieure du lobe frontal.

. Histologie : astrocytome fibrillaire kystique de grade 2.

. Immunothérapie : 7 injections entre le 7 septembre et le 20 octobre 1970. A la suite des premières injections, la malade présente de la fièvre et une asthénie importante. Ces troubles sont déclenchés par les injections et les suivent de 48 heures. Après la 4^{ème} injection, ces troubles disparaissent. Localement, il n'existe aucune abcédation. Pas de récurrence actuellement.

En résumé : - Début : 42 ans
- Rémission : > à 12 mois
- Survie : > à 12 mois.

Observation n° 15 - Mr BAR...

Début par une crise comitiale généralisée au mois d'août 1970. L'examen neurologique est négatif, mais de discrètes anomalies fronto-temporales droites à l'EEG font pratiquer en septembre 1970 une artériographie. Celle-ci montre un abaissement marqué de l'artère sylvienne évoquant un processus expansif frontal droit.

. Intervention : (P^r Ag. LAPRAS) : 22 septembre 1970 : tumeur frontale droite inférieure, basse et postérieure, s'étendant en arrière vers la berge supérieure de la vallée sylvienne. Exérèse incomplète.

. Histologie : astrocytome fibrillaire de grade 1 à évolution microkystique nette. Vascularisation pauvre. Pas de nécrose.

. Immunothérapie : 7 injections autologues entre le 5 octobre et le 30 novembre. En bonne santé en septembre 1971.

En résumé : - Début : 43 ans
- Rémission : > 11 mois
- Survie : > 11 mois.

Observation n° 16 - Mme MAR...

En décembre 1968, apparition d'une parésie faciale droite de type central. En juillet 1969, hémiparésie spasmodique droite progressive. L'évolution capricieuse des troubles fait porter le diagnostic de sclérose en plaques,

et instituer un traitement antimitotique immunosuppresseur. En novembre 1970, le bilan artériographique démontre l'existence d'un processus expansif frontal.

. Intervention : le 21 novembre 1970 (P^r Ag. LAPRAS). Enorme tumeur kystique développée dans la berge supérieure de la corne frontale gauche. Exérèse probablement incomplète (prolongement thalamique).

. Histologie : astrocytome piloïde de grade 2.

. Immunothérapie : 6 injections entre le 23 novembre 1970 et le 11 janvier 1971. Bonne tolérance générale. Lors d'un examen en avril 1971, on constate que les injections ont laissé des traces d'angiodermite pigmentée purpurique sur les cuisses.

Pas de récurrence en septembre 1971.

En résumé : - Début : 40 ans
- Rémission : > à 12 mois
- Survie : > à 12 mois.

Observation n° 17 - Mme PAL...

En décembre 1970, céphalées intenses fronto-temporales bilatérales accompagnées, lors des paroxysmes, de paresthésies à type de fourmillements dans la jambe gauche. L'examen neurologique apparaît négatif, mais l'EEG montre des signes de souffrance dans les régions frontales. La ventriculographie iodée par trépanation frontale confirme la tumeur frontale droite.

. Intervention : 15 janvier 1971 (P^r Ag. LAPRAS). Enorme gliome infiltrant pré-frontal droit s'étendant vers l'hypothalamus antérieur et le corps callosus. Exérèse incomplète.

. Histologie : oligodendrogliome de grade I, avec cellules monomorphes, entourées de protoplasme faiblement éosinophile et quelques plages de dégénérescence microkystique.

. Immunothérapie : 7 injections entre le 28 janvier et le 15 mars 1971. Va bien au 8ème mois.

En résumé : - Début : 28 ans
- Rémission : > 8 mois
- Survie : > 8 mois.

Observation n° 18 - Enfant BER...

Antécédents d'épendymogliome de la queue de cheval : (A l'âge de 9 ans, troubles de la marche en 1967 avec fatigabilité et douleurs dans les jambes, réalisant une véritable claudication intermittente médullaire. Intervention : avril 1967. Exérèse d'une tumeur géante de la queue de cheval. Histologie : Ependymogliome typique. Radiothérapie : Cobalt 3000 r/T. Récidive en juin 1970 : incontinence d'urine et paraplégie. Intervention : énormes récurrence de tumeur de la queue de cheval. Histologie : épendymogliome. Pas de nouvelle radiothérapie).

. Histoire actuelle : syndrome d'hypertension intracrânienne et paralysie bilatérale du VI.

. Intervention le 12 février 1971 : Tumeur du IV^e ventricule, volumineuse, implantée sur la partie droite du plancher du IV^e ventricule. Exérèse complète. Suites simples.

. Histologie : Ependymogliome à tendance micro-kystique constitué d'une part par des dispositifs cellulaires radiés périvasculaires parfaitement reconnaissables et d'autre part, par des tubes de revêtement épendymaire cylindriques parfois ciliés. Pas de signe cytologique ou architectural de malignité.

. Immunothérapie : 6 injections entre le 15 février et le 29 mars 1971. Tolérance locale et générale excellente. Pas de récurrence en septembre 1971.

En résumé : - Début à 9 ans
- Rémission après traitement > 8 mois
- Survie après traitement > 8 mois.

2) - LÔT II : Immunothérapie combinée à la radiothérapie. (Cobaltothérapie).

25 observations : 18 glioblastomes
4 astrocytomes
1 réticulosarcome
1 médulloblastome.

Observation n° 19 - Mr PON...

Le 8 février 1969, traumatisme temporo-frontal sans perte de connaissance. Le 23 mars, crise comitiale Bravais-Jacksonienne droite avec extension à la face et perte de connaissance. L'examen neurologique et négatif, mais l'EEG montre des signes de souffrance cérébrale frontale à gauche. L'artériographie carotidienne gauche confirme l'existence d'un processus expansif pré-frontal.

Intervention : le 1er avril 1969 (P^r Ag. LAPRAS). Tumeur profonde frontale adhérente à la cérébrale antérieure. Exérèse macroscopiquement totale. Autogreffe de 2 fragments.

. Histologie : astrocytome de grade 3, avec quelques plages de nécrose et vascularisation modérée.

. Immunothérapie combinée à l'irradiation : 7 injections entre le 8 mai et le 15 juin 1969.

. Radiothérapie : 5000 r/T à compter du 20 mai 1969.

. Récurrence : le 26 juin 1969. Décès début août 1969.

En résumé : - Début : 29 ans
- Rémission : 3 mois
- Survie : 4 mois.

Observation n° 20 - Mr VIN...

Le 15 juin 1969, apparition de céphalées frontales et susorbitaires. Le 28 juin, le malade tombe dans un coma profond avec hémiplegie G.

1ère intervention : le 9 juillet 1969 (P^r Ag. LAPRAS) ; Enorme tumeur temporale droite profonde. Lobectomie temporale droite. Exérèse incomplète. Auto greffe. Suite simples.

Histologie : glioblastome isomorphe (grade 4).

- . Immunothérapie : 2 injections avant irradiation, 3 injections après.
- . Radiothérapie : 1500 r/T pendant les mois de juillet et août 1969.
- . Récidive : le 18 novembre 1969 : hémiplegie gauche flasque complète avec participation faciale. Pousse des autogreffes, importante à gauche, discrète à droite. Décès le 21 janvier 1971.

En résumé : - Début : 57 ans
- Rémission : 5 mois
- Décès : 7 mois.

Observation n° 21 - Melle TAB...

En avril 1969, alors que la malade se trouve en Espagne, apparition de céphalées intenses et installation d'un déficit moteur de l'hémicorps droit. A l'examen, acalculie, indistinction droite-gauche, troubles praxiques et phasiques discrets, signes d'HIC. A l'artériographie carotidienne, refoulement des artères sylvienne et cérébrale postérieure évoquant une lésion pariéto-occipitale gauche.

. Intervention : (D^r FISCHER) le 5 mai 1969. Kyste pareto-occipital et tumeur envahissant tout le lobe occipital, ainsi que la corne occipitale du ventricule. Lobectomie occipitale et lobectomie partielle pariétale et occipitale.

. Réintervention le 22 mai 1969 : pour déhiscence de la plaie. Sacrifice du volet. L'exérèse primitive apparaît insuffisante : la tumeur envahit massivement les lobes pariétaux et temporal. Exérèse incomplète.

- . Histologie : glioblastome multiforme.
- . Immunothérapie : 6 injections entre le 13 mai et le 2 juin 1969.
- . Radiothérapie : 1050 r/T à la suite de l'immunothérapie.
- . Récidive : le 9 août 1969.
- . Décès : le 1er octobre 1969.

En résumé : - Début : 23 ans
- Rémission : 3 mois
- Survie : 5 mois.

Observation n° 22 - Mr THO...

En avril 1969, apparition de signes d'IHC et de troubles phasiques. L'examen montre une hémiparésie droite sans atteinte faciale et un nystagmus horizontal. L'artériographie montre un volumineux processus expansif frontal postérieur non imprégné.

. Intervention le 25 avril 1969 (D^r FISCHER). Tumeur profonde frontale, sur le plan externe de la paroi ventriculaire, très infiltrante. Exérèse incomplète. Autogreffe. Suites simples.

. Histologie : glioblastome multiforme, largement nécrosé et hémorragique, très vascularisé avec d'innombrables atypies, mitoses et monstruosité nucléaires.

. Immunothérapie : 6 injections entre le 8 mai et le 1er juin 1969.

. Radiothérapie : 4900 r/T (cobalt) à compter du 15 mai 1969.

Après les injections, apparition d'une périarthrite scapulo-humérale bilatérale, bien réduite par la corticothérapie per-cutanée.

. Récidive : début décembre 1969 (HIC - Hémiplégie droite).

. 2ème intervention : le 16 décembre 1969 : découverte d'une tumeur encapsulée, dure, énucléable (cf 4° partie).

. Histologie : totalement modifiée (cf 4° partie). Suites compliquées. Méningite post-opératoire. Décès par troubles respiratoires dans le cadre du syndrome post-opératoire le 14 février 1970.

En résumé : - Début : 48 ans
- Rémission : 8 mois
- Survie : 10 mois.

Observation n° 23 - Mr ROU...

Episodes aphasiques en décembre 1968, puis crises comitiales Bravais-Jacksoniennes intéressant l'hémiface et le membre supérieur droits. L'artériographie carotidienne gauche montre l'existence d'un processus expansif profond déplaçant les veines profondes, avec visualisation d'une zone arrondie fronto-pariétale.

. Intervention : le 23 janvier 1969 (D^r FISCHER). Tumeur violacée envahissant le cortex fronto-temporal, infiltrante en profondeur. Exérèse satisfaisante. Autogreffe. Suites simples.

. Histologie : glioblastome isomorphe de grade 4.

. Immunothérapie : 6 injections entre le 15 février et le 15 mars 1969.

. Radiothérapie : 5000 r/T.

. Récidive : fin septembre 1969.

. Décès fin décembre 1969.

En résumé : - Début : 40 ans
- Rémission : 8 mois
- Survie : 11 mois.

Observation n° 24 - Mme GUI...

Apparition de céphalées fronto-occipitales gauches en avril 1969. Le 9 mai 1969, hémiparésie droite spasmodique avec aphasie. L'EEG montre un foyer d'ondes delta temporo-rolandique et l'écho est dévié de 6,5 mm de gauche à droite. L'artériographie montre un considérable refoulement de l'artère sylvienne en haut, en faveur d'une lésion temporale.

. 1ère intervention : (P^r Ag. GOUTELLE) le 21 avril 1969. Tumeur temporo-insulaire gauche, refoulant la sylvienne et adhérent à ses branches. Exérèse partielle.

. Histologie : glioblastome formé d'astrocytes volumineux, qui présente une vascularisation importante et de vastes zones de nécrose (grade 4).

. Immunothérapie : 6 injections entre le 28 mai et le 3 juillet 1969.

. Radiothérapie : 3350 r/T, à compter du 18 juin 1969.

. Récidive : le 15 janvier 1970 sous forme d'une hémiplégie droite avec HIC majeure et coma.

. 2ème intervention : le 11 février 1970.

. Histologie : (et résultats neuro-pathologiques : IV° partie.)

. Décès le 12 mars 1970 dans un tableau d'HIC.

En résumé : - Début : 61 ans
- Rémission : 9 mois
- Survie : 11 mois.

Observation n° 25 - Mr CHO...

Antécédents de glioblastome (en janvier 1969, apparition de céphalées temporales gauches et de vertiges. Intervention d'urgence le 5 février 1969 (D^r DECHAUME) : exérèse partielle d'une volumineuse tumeur sylvienne gauche.)

. Histologie : glioblastome isomorphe grade (4.).

Le 19 mai 1969 (au 3ème mois après la 1ère intervention), apparition d'une monoplégie du membre supérieur gauche. L'examen met en outre en évidence une hémianopsie latérale homonyme droite.

. Intervention : le 3 juin 1969 (D^r DECHAUME) : énorme récidive d'aspect charnu, infiltrant le lobe temporal et le pli fronto-temporal. Exérèse partielle. Autogreffe. Suites simples.

- . Histologie : glioblastome isomorphe de grande malignité (grade 4).
- . Immunothérapie : 6 injections entre le 12 juin et le 29 juillet 1969.
- . Radiothérapie : 2250 r/T, administrés à partir du 3 juillet.
- . Récidive en mai 1970. Décès début juillet 1970.

En résumé : - Début : 53 ans
- Rémission : 12 mois
- Survie : 13,5 mois.

Observation n° 26 - Mme LUX...

En octobre 1968, épisodes aphasiques de longue durée (une semaine) s'accompagnant à la fin du mois d'une monoparésie du bras droit. En janvier 1969, les troubles ont progressé et la malade est hospitalisée en coma, avec une hémiplégie droite flasque à participation faciale. L'artériographie carotidienne gauche montre une image d'imprégnation avec des néo-vaissaux siégeant au tiers supérieur de la région fronto-rolandique gauche.

. Intervention : le 10 février 1969 (P^r Ag. LAPRAS) : tumeur frontale gauche volumineuse d'allure macroscopiquement maligne, ayant envahi le cortex. Exérèse large. Autogreffe.

. Histologie : glioblastome isomorphe de grade 4.

. Immunothérapie avant et pendant l'irradiation : 3 injections avant irradiation entre le 18 et le 26 février 1969 ; 3 injections pendant l'irradiation.

. Radiothérapie : 3600 r/T pendant les mois de mars et avril 1969.

Au 8ème mois, repousse de la greffe au niveau de la cuisse gauche, sans adénopathie apparente. Exérèse. Radiothérapie locale.

. Récidive : le 15 mai 1970 : hémiplégie droite avec réflexes vifs à droite, sans signe de Babinski. Il existe une diplopie par atteinte du VI droit.

. 2ème intervention : le 29 mai 1970 (P^r Ag. LAPRAS).

. Histologie (cf IVème partie). Glioblastome isomorphe grade 4.

. Décès : le 7 septembre 1970 dans un tableau de dyspnée aiguë et d'HIC.

En résumé : - Début : 43 ans
- 1ère rémission : 14 mois
- Survie totale : 20 mois.

Observation n° 27 - Mme BEL...

(Antécédents d'astrocytome opéré le 8 février 1968. Histologie : astrocytome protoplasmique grade 2 - 3. Irradiation : 4200 r/T en 44 jours).

. Histoire actuelle : Crises d'épilepsie généralisées depuis 1 an : apparition de céphalées et d'une hémiparésie gauche en avril 1969. L'ensemble des

examens est en faveur d'une volumineuse tumeur frontale.

. Intervention : le 17 avril 1969. (P^r Ag LAPRAS). Enorme tumeur frontale droite s'étendant vers la région motrice et vers la base. Hémisphérectomie extra-thalamo-caudée. Exérèse complète apparemment.

. Histologie : glioblastome (astrocytome grade 3).

. Immunothérapie : avant et après . Cobaltothérapie (3000r/T) : 6 injections entre le 8 mai et le 27 mai 1969.

. Récidive : fin novembre 1969. Décès : fin mars 1969.

En résumé : - Début : 32 ans
- Rémission : 7,5 mois
- Survie : 11,5 mois.

Observation n° 28 - Enfant GUE...

(Antécédents de spongioblastome : début apparent en novembre 1968 par des signes moteurs droits et une hémianopsie latérale homonyme droite. Intervention le 16 janvier 1968 (P^r Ag. LAPRAS) : exérèse incomplète d'une volumineuse tumeur temporo-occipitale droite. Histologie : spongioblastome malin de grade 3. Radiothérapie : 3750 r/T).

Histoire actuelle : fin octobre 1968 (9 mois après la première intervention) apparition de céphalées avec hémiparésie transitoire du membre supérieur gauche, suivie d'une crise convulsive. A l'EEG, réapparition d'un foyer d'ondes lentes pariéto-temporo-occipitales droites. L'artériographie carotidienne droite confirme la récurrence.

. Intervention : le 18 décembre 1968 (P^r Ag. LAPRAS) : énorme tumeur partiellement kystique de la partie postérieure du lobe temporal et externe du lobe occipital. Exérèse apparemment complète. Autogreffe.

. Histologie : structure identique à celle de la biopsie précédente : glioblastome spongioblastique de grade 3.

. Immunothérapie : 6 injections du 18 janvier au 1er mars 1969.

. Radiothérapie combinée : 3500 r/T à partir du 22 février 1969.

. Récidive : en avril 1969 par syndrome d'HIC. Décès le 12 mai 1969.

En résumé : - Début : 10 ans
- Rémission : 4 mois
- Survie 5 mois.

Observation n° 29 - Père BON...

Episode aphasique court en mars 1969, puis acalculie. En août 1969, nouvel épisode aphasique, acalculie massive. Récidive en novembre 1969 : aphasie importante, hémianopsie latérale homonyme, hémiparésie droite. L'artériographie carotidienne gauche montre une néoformation temporo-occipitale gauche imprégnée précocement.

. Intervention : (P^r Ag. LAPRAS), le 22 décembre 1969 : tumeur temporo-occipitale gauche. Exérèse très incomplète. Autogreffe.

. Histologie : glioblastome isomorphe de grade 4.

. Immunothérapie : 1^{ère} injection le jour de l'intervention ; 3 injections avant l'irradiation ; 9 injections après l'irradiation.

. Radiothérapie : 5000 r/T[°] pendant les mois de janvier et février 1970.

. Récidive : fin septembre 1970 sous la forme d'une aggravation de son aphasie et de l'apparition d'une hémiparésie droite. Décès dans un tableau de coma par HIC le 20 octobre 1970.

En résumé : - Début : 45 ans
- Rémission : 8 - 9 mois
- Survie : 10 mois.

Observation n° 30 - Melle DEL...

La malade consulte pour la première fois en août 1970 pour une "névrose d'angoisse" évoluant depuis 1 mois. Elle est hospitalisée en neurologie pour troubles de l'équilibre, sensations ébrieuses, troubles de la mémoire, désorientation temporo-spatiale, obnubilation. L'examen neurologique ne montre pas d'hémiparésie, mais des troubles sensitifs discrets au niveau de l'hémicorps droit et une hémianopsie latérale homonyme droite. L'EEG montre des ondes lentes polymorphes occupant l'hémisphère gauche avec des variations d'amplitude dans la région temporale. L'artériographie carotidienne gauche montre un engagement postérieur de gauche à droite sous la faux, et un engagement temporal sans néovaisseaux nets, avec refoulement interne de la cérébrale postérieure. Echo dévié de 5 mm de gauche à droite.

. Intervention : le 28 août 1970 (P^r Ag. GOUTELLE). Découverte d'une tumeur pariéto-occipitale gauche profonde se glissant sous la faux du cerveau pour envahir l'autre hémisphère. Lobectomie occipitale. Suites simples.

. Histologie : glioblastome isomorphe avec vastes zones de nécrose et vascularisation intense (grade 4).

. Immunothérapie : 8 injections entre le 7 septembre et le 30 novembre, couplée à une radiothérapie (cobalt : 5000 r/T débutant en novembre 1970).

. Récidive : le 15 mai 1971 sous forme d'une hémiparésie droite avec troubles sensitifs massifs et H.I.C.

Nouvelle intervention le 29 juin 1971 (P^r Ag. GOUTELLE) : exérèse incomplète d'une énorme récidive temporale. Histologie : structure identique à celle de la biopsie précédente. Décès dans un tableau de coma le 23 juillet 1971.

En résumé : - Début : 56 ans
- Rémission : 8,5 mois
- Survie : 11 mois.

Observation n° 31 - Mr CHA...

Vers le 14 juillet 1970, apparition de céphalées nocturnes, de troubles visuels avec hémianopsie latérale homonyme gauche et flou papillaire droit. L'examen neurologique met en évidence un très discret syndrome déficitaire hémicorporel gauche. L'artériographie confirme l'existence d'un important processus expansif temporal postérieur droit.

. Intervention : le 31 août 1970. (Pr AG LAPRAS). Tumeur kystique temporo-occipitale droite superficielle et mal limitée. Exérèse à peu près complète.

. Histologie : Astrocytome à prédominance proto-plasmique avec plages de nécrose et hypervascularisation : grade 3 et 4.

. Immunothérapie : 9 injections entre le 7 septembre et le 14 décembre 1970, dont 7 avant une courte radiothérapie (3000 r/T, cobalt).

. Récidive : sous forme de troubles moteurs progressifs du membre supérieur gauche nets à partir de fin mars 1971. Actuellement encore vivant, sous traitement antioedémateux symptomatique.

En résumé : - Début : 52 ans
- Rémission : 7 mois
- Survie : > 12 mois.

Observation n° 32 - Mme CHAM...

Epilepsie tardive focalisée (crise Bravais-Jacksonienne droite) évoluant depuis 1966, avec ~~crises~~ crises subintrantes en août 1970. L'artériographie montre un processus expansif rolandique gauche.

. Intervention : le 17 août 1970 (Dr FISCHER). Tumeur prérolandique affleurant au cortex du volume d'une prune. Exérèse probablement incomplète.

. Histologie : glioblastome multiforme.

. Immunothérapie : 4 injections en septembre 1970 avant l'irradiation.

. Radiothérapie : 3500 r/T en octobre 1970

. Récidive : le 21 juillet 1971 : hémiplégie droite et nouvelles crises Bravais-Jacksoniennes droites.

. Nouvelle intervention le 4 août 1971 : récurrence locale avec extension en profondeur. Exérèse incomplète. Pas de nouvelle récurrence en septembre 1971.

En résumé : - Début : 39 ans
- Rémission : 11 mois
- Survie : > 12 mois.

Observation n° 33 - Mr LAT...

Fin août 1970, le malade consulte pour des manifestations hémiparétiques gauches, touchant la face d'abord, puis gagnant le membre supérieur.

L'examen montre une hémiplégie gauche avec déficit moteur brachio-facial et des réflexes vifs de ce côté, avec signe de Babinski. L'EEG montre un ralentissement temporal droit et l'écho est dévié de 3 mm de droite à gauche. L'artériographie carotidienne apporte la certitude d'une lésion expansive temporale antérieure droite et profonde, vraisemblablement maligne. La gammagraphie est normale.

. Intervention : le 9 octobre 1970 (P^r AG. GOUTELLE) : il existe une volumineuse tumeur centrohémisphérique temporo-insulaire, adhérente à la face interne du ventricule. Lobectomie temporale partielle. Exérèse incomplète.

. Histologie : glioblastome avec nécrose et hypervascularisation. Il existe des lésions de réaction gliale, d'hyperplasie vasculaire avec manchons cellulaires inflammatoires autour des petits vaisseaux. (Grade 4).

. Immunothérapie avant et pendant l'irradiation entre le 12 octobre et le 15 novembre 1970.

. Radiothérapie : 5000 r/T entre le 27 octobre et le 29 décembre 1970.

. Récidive : fin avril 1971 (épilepsie). Encore vivant en septembre 1971 grâce à un traitement symptomatique antioedemateux.

En résumé : - Début : 32 ans
- Rémission : 7 mois
- Survie : > 12 mois.

Observation n° 34 - Soeur GOU...

Antécédents : opérée en 1969 d'un adénome bénin du sein. Début en octobre 1970 par des céphalées frontales, une baisse de rendement intellectuel, de petits signes de déficit moteur au niveau du membre inférieur droit. A l'examen, hémiplégie droite objective avec signe de Babinski droit. Oedème papillaire bilatéral. A l'EEG, foyer d'ondes lentes temporal gauche. Echo dévié de 7 mm de gauche à droite. L'artériographie montre une très volumineuse lésion expansive pré-frontale gauche, avec néo-vaisseaux et drainage veineux précoce. A la PL, 26 leucocytes/mm³, à 90 % lymphocytaires.

. Intervention : le 30 décembre 1970 (P^r Ag. GOUTELLE). Tumeur très vascularisée pré-frontale gauche. Exérèse incomplète.

. Histologie : glioblastome multiforme largement nécrosé avec monstruosité nucléaires et réaction angioblastique intra-tumorale et péri-tumorale.

. Immunothérapie : avant l'irradiation : 5 injections entre le 11 janvier et le 1er février 1971.

. Radiothérapie secondaire (3000 r/T cobalt) pendant le mois de mars 1971.

. Pas de récidive en septembre 1971 mais persistance de quelques suppurations au niveau des cuisses.

En résumé : - Début : 46 ans
- Rémission > 9 mois
- Survie > 9 mois.

Observation n° 35 - Mr MEU...

En septembre 1970, crise comitiale généralisée puis amputation progressive des hémichamps visuels homonymes gauches. En novembre 1971, il existe une hémiparésie gauche, une hémianopsie latérale homonyme gauche, une hypoesthésie gauche. L'artériographie carotidienne confirme la présence d'un processus expansif pariéto-occipital droit.

. Intervention : le 20 novembre 1970 (P^r MANSUY) : Tumeur pariétale parasagittale droite affleurant au cortex. Exérèse complète. Suites simples.

. Histologie : glioblastome isomorphe grade 4..

. Immunothérapie : 5 injections entre le 23 novembre et le 25 décembre 1970.

. Radiothérapie : cobalt : 3500 r/T en doses concentrées en janvier 1971.

Le 15 juin 1971, le malade présente une hémiplégie gauche et des signes d'HIC majeurs. A l'artériographie, il existe des signes de processus expansif pariétal. Mais l'intervention (21 juillet 1971) montre un tissu pathologique essentiellement nécrotique et l'examen histologique ne retrouve pas de tissu gliomateux. Encore vivant en septembre 1971.

En résumé : - Début : 45 ans

- Oedème et nécrose cérébrales secondaires, 6 mois après l'intervention.

- Survie : > 10 mois.

Observation n° 36 - Mme HOR...

En novembre 1970, hémiplégie droite et crises comitiales subintrantes. Deux autres épisodes du même type font penser à une thrombose carotidienne gauche. En janvier, aphasie massive et hémiplégie droite. Processus expansif, pariétal gauche à l'artériographie carotidienne.

. Intervention : le 16 février 1971 (D^r FISCHER). Tumeur pariétale parasagittale affleurant au cortex. Exérèse "complète". Suites simples. Histologie: glioblastome isomorphe de grade 4.

. Immunothérapie : 5 injections avant et après l'irradiation entre le 18 février et le 27 mars 1971.

. Radiothérapie : cobalt 3400 r/T en doses concentrées entre le 25 février et le 25 mars. Pas de récurrence en septembre 1971

En résumé : - Début : 63 ans

- Rémission > 7 mois

- Survie > 7 mois

Observation n° 37 - Mr EYR...

Le malade présente des crises d'épilepsie généralisées en mai 1969. L'examen neurologique est alors normal. Seul l'EEG montre des ondes lentes bifrontales, prédominant à droite. L'artériographie carotidienne droite montre un volumineux processus expansif frontal droit.

- . Intervention : 14 mai 1969. (P' Ag. GOUTELLE) permet l'exérèse d'un volumineux gliome charnu, occupant toute la base du lobe frontal, envahissant les noyaux gris. Lobectomie frontale. Exérèse partielle.
- . Histologie : astrocytome microkystique à petite cellules peu vascularisé, non nécrotique, de grade I.
- . Immunothérapie : 6 injections entre le 23 mai et le 23 juillet 1969.
- . Radiothérapie : 5 000 r/T Cobalt - à compter du 18 juin 1969.
- . 1ère récurrence : vers le 10 octobre 1969, sous forme d'HIC sans signes neurologiques évidents.
- . 2ème intervention : 13 novembre 1969. Nécroses "fibrinoïdes" et altération vasculaire évoquant des lésions de radionécrose ; infiltration oedémateuse et spongieuse importante ; prolifération gliale diffuse, avec monstruosité nucléaires. Sur certains fragments, infiltrats lymphoïdes en manchons électivement vasculaires ou en nappes périvasculaires.
- . 2ème récurrence : en avril 1969 : hémiparésie gauche et discrets signes sensitifs sur tout l'hémicorps gauche. Encore vivant sous traitement anti-oedémateux symptomatique.

En résumé : - Début : 32 ans
- 1ère rémission : 6 mois
- Survie totale > 28 mois.

Observation n° 38 - Mme BIL...

Cette malade de 41 ans a des antécédents dépressifs récents. En juin 1969 elle présente une crise comitiale généralisée. Examen neurologique négatif, l'artériographie carotidienne droite montre un processus expansif frontal droit.

- . Intervention le 10 juin 1969 (P' Ag. LAPRAS) : énorme tumeur frontale droite profonde, juxta ventriculaire. Lobectomie préfrontale réglée. Exérèse incomplète des 9/10 de la tumeur.
- . Histologie : astrocytome fibrillaire de grade I.
- . Immunothérapie : 2 injections entre le 20 juin et le 15 juillet 1969.

En bonne santé en septembre 1971.

En résumé : - Début : 41 ans
- Rémission et survie supérieure à 27 mois.

Observation n° 39 - Mr PIN...

Depuis 1967, crises d'épilepsie Bravais-Jacksoniennes droites bien contrôlées par le traitement anticonvulsivant. En août 1970, pesanteur du membre supérieur droit et petits troubles de la parole et de l'écriture. A l'examen, hémiparésie droite discrète sans signe de Babinski ; discrets troubles gnosiques et praxiques ; troubles sensitifs nets et astéréognosie majeure à

à droite. L'EEG montre des ondes lentes centro-pariétales gauches et l'artériographie carotidienne gauche confirme l'existence d'un volumineux processus expansif temporo-pariéto-occipital gauche, sans imprégnation.

. Intervention : le 5 octobre 1970 : gliome pariétal profond gauche partiellement kystique. Exérèse incomplète.

. Histologie : gliome astrocytaire, avec certaines plages d'aspect oligoglial, à ranger probablement dans un grade 2.

. Immunothérapie : 7 injections entre le 12 octobre 1970 et le 8 février 1971.

. Radiothérapie secondaire : 4900 r/T distribués en 42 jours à l'issue de l'immunothérapie. Encore en bonne santé en septembre 1971.

En résumé : - Début : 39 ans
- Rémission : 12 mois
- Survie : 12 mois.

Observation n° 40 - Melle PYO...

Cette jeune malade présente des antécédents psychiatriques récents avec tantôt anorexie mentale, tantôt boulimie, 2 ans avant l'éclosion de troubles visuels, en juillet 1970 et de violentes céphalées. Hémianopsie latérale homonyme gauche. L'artériographie carotidienne gauche confirme le processus expansif temporal postérieur. Une poussée d'HIC oblige à la pose d'une valve de Holter d'urgence.

. Intervention : le 19 novembre 1970 (P^r Ag. GOUTELLE) : tumeur profonde du carrefour ventriculaire gauche développée dans le ventricule. Exérèse complète. Suites simples.

. Histologie : astrocytome "piloïde" sous-épendymaire de grade II (spongioblastome sous-épendymaire).

. Immunothérapie : 6 injections dont 4 avant irradiation, entre le 23 novembre 1970 et le 15 janvier 1971.

. Radiothérapie : (cobalt 3500r/T en doses concentrées) pendant le mois de janvier 1971.

. Le 12 janvier, il existe une réaction fluxionnaire au niveau des points d'injection avec de très vives démangeaisons. L'induration des injections réalise un placard sur les 2 cuisses. Traitement symptomatique. Deux mois plus tard : cicatrices d'angiodermite pigmentée purpurique sur les deux cuisses, avec persistance d'un placard infiltré sous-jacent. Amélioration par alphachymotrypsine et massages de pommades vitaminées. La biopsie de peau montrera qu'il s'agit d'un paraffinome. Malade en bonne santé en septembre 1971.

En résumé : - Début : 21 ans.
- Rémission : > 10 mois
- Survie : > 10 mois.

Observation n° 41 - Mme MEY...

(Antécédents d'oligodendrogliome pariétal opéré le 29 octobre 1966 par le P^r Ag. LAPRAS).

. Histoire actuelle : en mai 1969, 31 mois après la première intervention, apparaît une hémiparésie gauche progressive. L'artériographie carotidienne confirme la récurrence.

. Intervention : le 2 mai 1969 (P^r Ag. LAPRAS) : volumineuse tumeur pariétale postérieure envahissant le tiers postérieur du corps calleux. Exérèse large mais incomplète. Autogreffe. Suites simples. Histologie: oligodendrogliome de grade 1.

. Immunothérapie : 7 injections entre le 23 mars et le 16 juin 1969.

En bonne santé en septembre 1971.

En résumé : - Début à 45 ans

- Rémission déjà acquise après immunothérapie de 29 mois, certes pas encore supérieure à la rémission précédente.

Observation n° 42 - Mme IMM...

A partir du 16 décembre 1968, constitution progressive d'un tableau d'HIC et de troubles psychiatriques majeurs, de type délirant. L'examen neurologique ne retient qu'un signe de Babinski droit. L'atteinte de l'état général est majeure. L'artériographie carotidienne gauche montre un processus expansif avasculaire temporal moyen gauche.

. Intervention : le 21 janvier 1969 (P^r Ag. LAPRAS) : tumeur profonde, au contact de la corne ventriculaire. Autogreffe sur les 2 cuisses. Suites simples.

. Histologie : réticulosarcome cérébral.

. Immunothérapie : avant (1 injection) et pendant (5 injections) l'irradiation, entre le 15 février et le 25 mars 1969.

. Radiothérapie (cobalt) : 5000 r/T à partir du 20 février 1969.
Décès le 28 juillet 1969. Mort subite.

En résumé : - Début : 44 ans

- Rémission et survie totale : 8,5 mois.

Observation n° 43 - Enfant BRE...

Apparition fin avril 1969 d'un syndrome d'HIC avec signe de Babinski gauche. Ventriculographie iodée : blocage au niveau du IV^e ventricule.

. Intervention le 2 juin 1969 (P^r Ag. LAPRAS) : volumineuse tumeur du vermis avec envahissement de la cavité du IV^e ventricule. Exérèse apparemment complète. Autogreffe. Suites simples.

. Histologie : médulloblastome typique.

- . Immunothérapie : 9 injections entre le 8 mai et le 17 juin 1969.
- . Irradiation : cobalt 5000 r/T à partir du 23 mai 1969.
- . Récidive : le 2 janvier 1971 sous forme d'un syndrome d'HIC. On note alors une repousse des autogreffes, au niveau des cuisses, qui sont biopsées : on retrouve à leur niveau un tissu typique de médulloblastome, sans trace aucune d'inflammation, ni de signe de rejet en périphérie. L'état général de l'enfant s'aggrave rapidement. Décès le 17 janvier 1970.

Résumé : - Début : 4 ans
- Rémission : 6 mois
- Décès : 6,5 mois.

TABLEAU RECAPITULATIF : LOT N° I - GLIOBLASTOMES AVEC IMMUNOTHERAPIE POST-CHIRURGICALE - (Tableau n° I)

Cas	Intervention	Exérèse	Histologie	Grade	Rémission après le 1 ^{er} geste chirurgical suivi d'immunothérapie	Survie après le 1 ^{er} geste chirurgical suivi d'immunothérapie
4	2° Interv. Hémisphérectomie	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	6,5	7
5	2° Interv. Hémisphérectomie	"Complète"	Glioblastome (spongioblastique)	3-4	7	7
6	1° Interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	3-4	6,5	> 17
7	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	4,5	5
8	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	7,5	8
9	2° Interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	4	8	14
10	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	4	5
11	2° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	3-4	6	14
12	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	3	2,5	2,5
13	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	2,5	2,5
14	1° Interv.	"Complète"	Astrocytome	2	> 12	> 12
15	1° Interv.	Incomplète	Astrocytome	1	> 11	> 11
16	1° Interv.	Incomplète	Astrocytome piloïde	2	> 12	> 12
17	1° Interv.	Incomplète	Oligodendrogliome	1	> 8	> 8
18	2° Interv.	"Complète"	Ependymome	1	> 8	> 8

TABLEAU RECAPITULATIF : LOT N° II : GLIOBLASTOMES AVEC IMMUNOTHERAPIE ET COBALTOETHERAPIE POST-CHIRURGICALES
Tableau n° II

Cas	Intervention	Exérèse	Histologie	Grade	Rémission après le 1er geste chirurgi- cal suivi d'immuno.	Survie après le 1er geste chirurgical suivi d'immuno.
19	1° interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	3	3	4
20	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	5	7
21	1° interv.	Très incomp.	Glioblastome <u>multiforme</u>	4	3	5
22	1° interv.	Incomplète	Glioblastome <u>multiforme</u>	4	8	10
23	1° interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	4	8	11
24	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	9	11
25	2° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	12	13,5
26	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	14	20
27	2° interv. hémisphérect.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	3	7,5	11,5
28	2° interv.	"Complète"	Glioblastome spongioblastique	3	4	5
29	1° interv.	Très incomp.	Glioblastome isomorphe	4	9	10
30	1° interv.	Lobectomie	Glioblastome isomorphe	4	8,5	11
31	1° interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	3 - 4	7	12
32	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	11	> 12
33	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	7	> 12
34	1° interv.	Incomplète	Glioblastome <u>multiforme</u>	4	> 9	> 9
35	1° interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	4	6	> 10
36	1° interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	4	> 7	> 7

Tableau n° III

TABLEAU RECAPITULATIF : LOT N° II : TUMEURS DIVERSES AVEC IMMUNOTHERAPIE ET COBALTOTHERAPIE POST-CHIRURGICALES

Cas	Intervention	Exérèse	Histologie	Grade	Rémission	Survie
37	1° Interv.	Incomplète	Astrocytome	1	6	> 28
38	1° Interv.	Incomplète	Astrocytome	1	> 27	> 27
39	1° Interv.	Incomplète	Astrocytome	2	> 12	> 12
40	1° Interv.	"Complète"	Astrocytome piloïde	2	> 10	> 10
41	1° Interv.	Incomplète	Oligodendrogliome	-	> 29	> 29
42	1° Interv.	-	Réticulo-sarcome	-	8,5	8,5
43	1° Interv.	"Complète	Médulloblastome	-	6	6,5

N°	Nom	Age Début	Sexe	Intervention	Exérèse	Histologie	Grade	Rémission (mois)	Survie (mois)
44	ECO...	47	M	2° Interv.	Incomplète	Glioblastome	3	6	8
45	ROC...	18	F	1° Interv.	"Compleète"	Glioblastome	3	14	16
46	ECL...	43	M	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome/multiforme	4	5	6
47	KOU...	23	F	1° Interv.	"Compleète"	Glioblastome isomorphe	4	2,5	7
48	ROU...	45	M	1° Interv.	"Compleète"	Glioblastome multiforme	4	3	8
49	JOH...	48	F	1° Interv.	"Compleète"	Glioblastome multiforme	4	3	6
50	CHA...	53	M	2° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	8,5	13
51	BRU...	57	M	1° Interv.	"Compleète"	Glioblastome isomorphe	4	2,5	3
52	VAL...	46	M	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	7,5	11
53	BAS...	34	F	1° Interv.	-	Glioblastome multiforme	4	2	8
54	BAU...	63	M	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	4	5
55	BEN...	51	F	1° Interv.	-	Glioblastome isomorphe	4	5	6
56	CED...	54	F	2° Interv.	"Compleète"	Glioblastome isomorphe	4	5	6
57	CHA...	51	F	1° Interv.	-	Glioblastome isomorphe	4	8	12
58	COR...	68	M	1° Interv.	"Compleète"	Glioblastome isomorphe	4	5	6
59	MAR...	59	M	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome multiforme	4	3	4
60	MOI...	54	M	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	9	10,5
61	PUP...	67	M	1° Interv.	"Compleète"	Glioblastome isomorphe	4	11	14
62	RAT...	46	M	2° Interv.	-	Glioblastome isomorphe	4	5	6
63	SAU...	66	M	1° Interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	2	2,5

LOT N° IV (Témoins) : GLIOBLASTOMES SANS TRAITEMENT POST-CHIRURGICAL - Tableau n° V

N°	Nom	Age Début	Sexe	Intervention	Exérèse	Histologie	Grade	Rémission	Survie
64	CIZ...	54	F	1° interv.	"Complète"	Glioblastome <u>multiforme</u>	4	3	6
65	VAU...	61	M	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	3	4
66	MAR...	63	F	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	7	8
67	ROS...	54	M	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	5	6
68	ANG...	54	F	1° interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	3	3	12
69	MAL...	43	M	1° interv.	Incomplète	Glioblastome <u>multiforme</u>	4	1	1,5
70	JOL...	64	M	1° interv.	"Complète"	Glioblastome	3 - 4	3	-
71	CHO...	53	M	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	3,5	-
72	SIA...	47	M	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	3	3	3
73	DEL...	67	F	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	3	4
74	MAM...	46	F	1° interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	4	8	11
75	DID...	48	M	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	2	4
76	MAR...	59	F	1° interv.	"Complète"	Glioblastome <u>multiforme</u>	4	3,5	8
77	DUR...	69	F	1° interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	4	3	3
78	BRU...	63	F	1° interv.	Incomplète	Glioblastome isomorphe	4	1,5	2,5
79	FER...	58	M	1° interv.	"Complète"	Glioblastome <u>multiforme</u>	4	2,5	-
80	CHA...	53	M	1° interv.	"Complète"	Glioblastome isomorphe	4	3	-

TROISIEME PARTIE

RESULTATS THERAPEUTIQUES DE L'IMMUNOTHERAPIE DES GLIOMES

CHAPITRE 9 - ANALYSE DES RESULTATS

C H A P I T R E 9

ANALYSE DES RESULTATS ET DISCUSSIONS

Les 40 observations d'immunothérapie active constituent le matériel de base pour une analyse statistique précise des résultats. Cependant, les 3 observations d'immunothérapie adoptive doivent d'abord être envisagées, car elles ont apporté des éléments prévisionnels.

I - IMMUNOTHERAPIE ADOPTIVE

N°	HISTOLOGIE	INTER- VENTION	EXERESE	LOCA- LISATION	QUANTITE DE LYMPHO CYTES INJECTES	IDR (18° jour)	DUREE DES REMIS- SIONS	SURVIE TOTALE
1	Glioblasto- me grade 4	1re Interv.	complète	Temporale G	6 milliards	++	3 mois	5 mois
2	Glioblasto- me grade 4	2e Interv. pour réci- dive.	très incomplè- te	Frontale D	22 milliards	+	2 mois	4,5 mois
3	"Gliome mix- te" grade 5	1re Interv.	incomplè- te	Frontale D	20 milliards	+	24 mois	30 mois
Té- moin	"Gliome mix- te" grade 2	1re Interv.	incomplè- te	Pariétale G	0	0	12 mois	-

Tableau 6 : Un "témoin" a pu être trouvé par le malade n°3, porteur d'un gliome mixte oligodendroglio-astrocytaire : âge, sexe, histologie sont équivalents, le degré d'anaplasie étant seulement moindre.

Les résultats indiqués par le tableau précédent portent sur un trop faible nombre de cas et n'ont qu'une valeur indicative. Dans les observations I et 2, le traitement paraît cliniquement inefficace. Le cas 2 comportait, il est vrai, une exérèse très incomplète et d'importants prolongements dans le corps calleux avaient été laissés en place ; le cas 1, qui a récidivé au bout de 3 mois après une exérèse "complète", est plus significatif.

Quant au gliome mixte oligodendroglio-astrocytaire de grade III, sa longue rémission de 24 mois et sa survie de 30 mois paraissent positifs, d'autant que le malade témoin, porteur d'une tumeur de même structure, mais de grade plus faible, a eu une rémission moindre.

Compte tenu de la faible immunisation obtenue par autogreffe, la seule hypothèse que l'on peut formuler à propos de ces observations est la suivante : l'immunothérapie est peu ou pas active sur les tumeurs de haute malignité ; elle paraît active sur les tumeurs de malignité moyenne. Ces notions sont à confirmer par les protocoles d'immunothérapie active.

II - IMMUNOTHERAPIE ACTIVE

Pour juger de l'effet de l'immunothérapie active, nous nous adresserons d'abord aux 65 malades porteurs de gliomes d'histologie homogène, à savoir de glioblastomes de grade 3 et 4.

Dans un second temps, nous étendrons nos conclusions aux autres tumeurs traitées par immunothérapie active.

A) Effets de l'immunothérapie sur les glioblastomes (grades 3 et 4).

Le préalable à toute étude statistique est de vérifier que nos 4 lots de malades, tirés au sort, constituent à postériori, des lots comparables et homogènes. Or, les lots sont parfaitement comparables dans la mesure où l'âge moyen, la répartition des sexes, le pourcentage de grades 3 par rapport aux grades 4, enfin le pourcentage de glioblastomes multifformes par rapport aux isomorphes, sont comparables.

- 1 - Représentation graphique des durées de rémission et de survie

Les figures 3 (rémissions) et 4 (survie) permettent une première comparaison des rémissions et survies des 4 lots. Elles illustrent de façon claire la différence entre le lot sans traitement post-chirurgical (IV) et le lot immunothérapé-radiothérapé (II). Mais l'augmentation des durées de rémission et de survie n'apparaît pas de façon claire entre les lots I et II et entre les lots II et IV.

MOIS

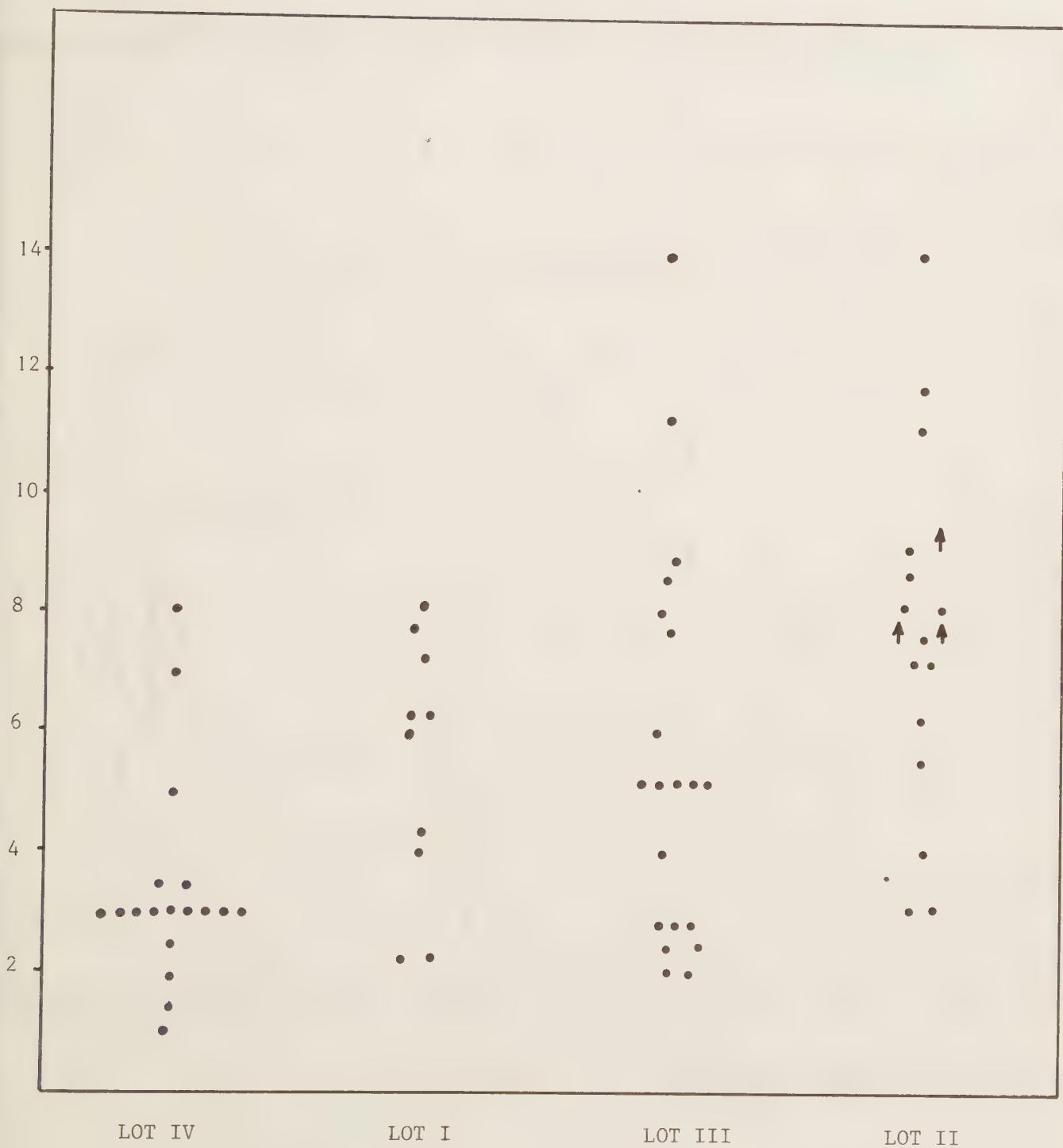


FIGURE N° 3 : DUREES DES REMISSIONS



FIGURE N° 4 - DUREES DES SURVIES

- 2 - Comparaison statistique des moyennes des durées de rémission et de survie. (mois)

Les moyennes des durées de rémission et de survie sont les suivantes :

LOTS	I	II	III	IV
Moyenne durée Rémission	5,5	7,8	5,4	3,4
Moyenne durée Survie	8,2	10,4	7,9	5,6

TABLEAU VII

Le test de comparaison des moyennes pour $p = 0,05$ fait apparaître les résultats suivants, en ce qui concerne les rémissions ; (mois):

COMPARAISON	t	Valeur statistique p : 0,05
I et IV	t = 2,75	significatif
II et III	t = 2,46	significatif
I et III	t = 0,1	non significatif
III et IV	t = 2,42	significatif
I et II	t = 2,1	significatif

TABLEAU VIII

En ce qui concerne les survies, on obtient les résultats suivants :

COMPARAISON	t	Valeur statistique p : 0,05
I et IV	t = 1,49	significatif
II et III	t = 2,13	significatif
I et III	t = 0,23	non significatif
III et IV	t = 1,96	significatif
I et II	t = 1,25	significatif

TABLEAU 9

Les données sont donc parfaitement homogènes, pour les rémissions comme pour les survies. Elles permettent d'affirmer les phénomènes suivants :

- l'immunothérapie seule augmente les durées de rémission et de survie de façon significative (I et IV).
- l'immunothérapie, associée à la radiothérapie, augmente les durées de rémission et de survie par rapport à la radiothérapie seule (II et III). Cet effet est net sur les rémissions et les survies.
- l'immunothérapie a un effet équivalent à celui de la radiothérapie (I et III), car leurs résultats ne se distinguent pas significativement. L'effet de la radiothérapie (III et IV) est d'ailleurs statistiquement certain, contrairement à ce que beaucoup de thérapeutes laissent entendre.
- l'association de la radiothérapie à l'immunothérapie ajoute un effet certain (I et II) à l'action de l'immunothérapie.

- Enfin, la simple comparaison des moyennes montre que le traitement associant immunothérapie et radiothérapie (II) double à la fois la durée de rémission et de la survie de l'évolution naturelle post-chirurgicale (IV).

Ainsi, ces chiffres démontrent-ils :

- 1) La réalité clinique de l'effet de l'immunothérapie : elle améliore le pronostic d'environ 35 % en durée lorsqu'elle est administrée seule.
- 2) La différence d'action entre la radiothérapie et l'immunothérapie : leurs effets se révèlent additifs aussi bien dans la confrontation des lots I et II que dans celle des lots II et III. En conséquence, on doit, soit admettre des niveaux d'action différents, soit l'existence d'un même phénomène quantitativement modulable. On retrouve en tout cas la potentialisation de la radiothérapie par l'immunothérapie décrite dans des protocoles expérimentaux (240).
- 3) La plus grande efficacité de l'immunothérapie sur la durée des rémissions que sur la durée de survie : les rémissions sont améliorées de 38 % ; les survies de 31 %. On retrouve le même effet lorsqu'elle est ajoutée à la radiothérapie : les rémissions sont alors améliorées de 44 % par rapport à la radiothérapie simple ; les survies ne sont améliorées que de 31 %. Le phénomène peut s'expliquer par une diminution de l'efficacité de l'immunothérapie lorsque la tumeur se développe.

On retrouve ici les lois de l'immunologie : l'immunité anti-tumorale est fonction du rapport entre le nombre de cellules tumorales et le nombre de cellules immunitaires. Après la récurrence, on peut admettre que le développement tumoral est devenu important et qu'il tend à annuler les réactions de défense de l'hôte.

- 4) Le plus grand rendement de l'immunothérapie sur les rémissions lorsqu'il y a eu radiothérapie. En effet, alors qu'on n'augmente les rémissions que de 38 % par immunothérapie de malades non irradiés, on augmente les rémissions de 44 % par immunothérapie de malades irradiés.

Les mêmes lois quantitatives peuvent expliquer ce phénomène : la destruction des cellules tumorales par irradiation provoque un surcroît d'efficacité de l'immunothérapie en facilitant la réaction immunitaire.

Les critiques qui pourraient être adressées à cette méthode à cause de quelques chiffres manquants (malades perdus de vue) obligent à compléter nos résultats par la méthode actuarielle.

- 3 - Utilisation de la méthode actuarielle (survie cumulative).

Cette méthode se fonde sur deux principes :

- la représentation du pourcentage de malades en vie à un instant donné, permettant des corrections pour les malades perdus de vue et l'obtention du tracé de la courbe de survie.
- la possibilité d'une représentation linéaire de cette courbe de survie en coordonnées gaussio-logarithmiques.

Par extension, nous avons appliqué la méthode aux rémissions : la courbe donne donc le pourcentage (corrigé) de malade encore en rémission à un moment donné.

A l'aide de ces courbes, des comparaisons peuvent être effectuées.

A) - Survies

- a) Comparaison lot I et IV : les courbes sont distinctes, les médianes sont distinctes de façon significative :

IV : 5,4 mois
I : 7,4 mois
Différence : 2 mois.

- b) Comparaison lot II et III : les courbes sont également distinctes, les médianes sont distinctes de façon significative :

III : 7,5 mois
II : 10,1 mois
Différence : 2,6 mois.

On note, ici aussi, que l'immunothérapie est plus efficace chez des malades irradiés que chez des malades non irradiés.

- c) Interprétation des courbes de survie (figures 5 et 6).

Les courbes de survie, en coordonnées gaussio-logarithmiques, sont nettement linéaires et fournissent ainsi des renseignements solides. Elle objectivent les distinctions entre les divers groupes. Elles montrent en outre un phénomène intéressant : alors que la courbe de survie des immunothérapés simples (I) tend à rejoindre la courbe

des non immunothers (IV) après le 7ème mois, la courbe des immunothers-radiothers (II) continue à se distinguer de celle des radiothers (III) (figure 6) et lui est pratiquement parallèle.

L'interprétation qui peut être proposée est la suivante : la radiothérapie apporte une modification durable du développement tumoral, qui se poursuit tout au long de l'évolution, permettant à l'immunothérapie de jouer à plein. En l'absence de radiothérapie, l'effet de l'immunothérapie s'annule après un certain laps de temps, à cause d'un développement tumoral trop important (cf explications supra).

B) - Rémissions

Il faut souligner ici que la méthode actuarielle ne s'applique pas de façon classique aux rémissions ; en particulier, la loi linéaire des courbes en coordonnées gaussio-logarithmiques n'est pas vérifiée. Les données suivantes ne peuvent donc être considérées que comme indicatives.

- a) Comparaison lot I et IV - les courbes sont distinctes,
- les médianes sont significativement distinctes,

IV : 3,5 mois

I : 5,8 mois

Différence : 2,3 mois.

- b) Comparaison lot II et III - les courbes sont distinctes,
- les médianes sont significativement distinctes,

III : 5,6 mois

II : 7,4 mois

Différence : 1,8 mois.

- c) Interprétation des courbes de rémission :

Elles confirment les phénomènes précédemment décrits dans les courbes de survie :

- la courbe des immunothers (I) rejoint la courbe des non immunothers (II), au 8ème mois. (Figure 9).
- la courbe des immunothers-radiothers (II) tend à être parallèle à la courbe des non radiothers IV. (Figure 10).

FIGURE N° 5 - GLIOBLASTOMES : SURVIE CUMULATIVE (méthode actuarielle) EN COORDONNEES GAUSSO-LOGARITHMIQUES.
I IMMUNOTHERAPIE
IV SANS TRAITEMENT POST-CHIRURGICAL

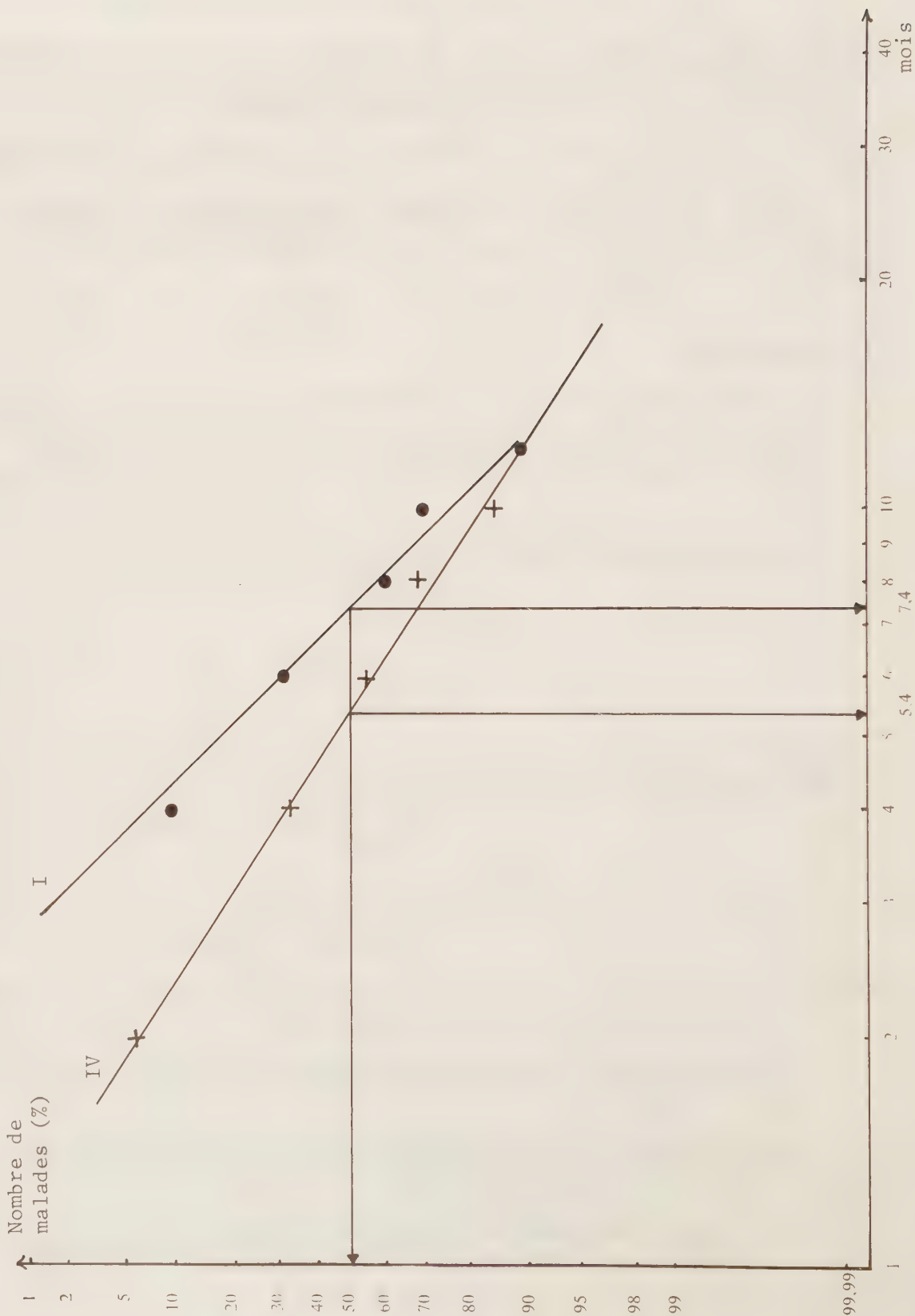


TABLEAU X : Etablissement des chiffres utilisés pour la construction des courbes acturielles de survie.

	Intervalle (mois)	Vivants au début	Décédés	perdus de vue	Retirés	N	q	p	% final
Lot IV	0 - 2	17	1	0	0	17	0,06	0,94	94
	2 - 4	16	3	4	0	14	0,21	0,79	67
	4 - 6	9	3	0	0	9	0,33	0,67	45
	6 - 8	6	2	0	0	6	0,33	0,67	30
	8 - 10	4	2			4	0,50	0,50	15
	10 - 12	2	2			2	1	0	0
Lot I	0 - 2	10	0			10	0	1	100
	2 - 4	10	2			10	0,2	0,80	80
	4 - 6	8	2			8	0,25	0,75	60
	6 - 8	6	2			6	0,33	0,67	40
	8 - 10	4	1			4	0,25	0,75	30
	10 - 12	3	0			3	0	1	30
	12 - 14	3	2			3	0,66	0,34	10
	> 14	1			1	1	0	1	10
Lot III	0 - 2	24	0			24	0	1	100
	2 - 4	24	2			24	0,08	0,92	92
	4 - 6	22	3			22	0,14	0,86	79
	6 - 8	19	7	1		18,5	0,40	0,60	47
	8 - 10	11	6			11	0,55	0,45	21
	10 - 12	5	2			5	0,40	0,40	8
	12 - 14	3	1			3	0,33	0,67	5
	> 14	2	2			2	1	0	
Lot II	0 - 2	16	0			16	0	1	100
	2 - 4	16	0			16	0	1	100
	4 - 6	16	3			16	0,20	0,80	80
	6 - 8	13	1			13	0,08	0,94	74
	8 - 10	12	0			12	0	1	74
	10 - 12	12	6			12	0,50	0,50	37
	12 - 14	6	1		4	4	0,25	0,75	27
	> 14	1				1	0	1	

FIGURE N° 6 - GLIOBLASTOMES : SURVIE CUMULATIVE (methode actuarielle) EN COORDONNEES GAUSSO-LOGARITHMIQUES.

Nombre de
malades (%)

II IMMUNOTHERAPIE + COBALTOTHERAPIE
III RADIOTHERAPIE

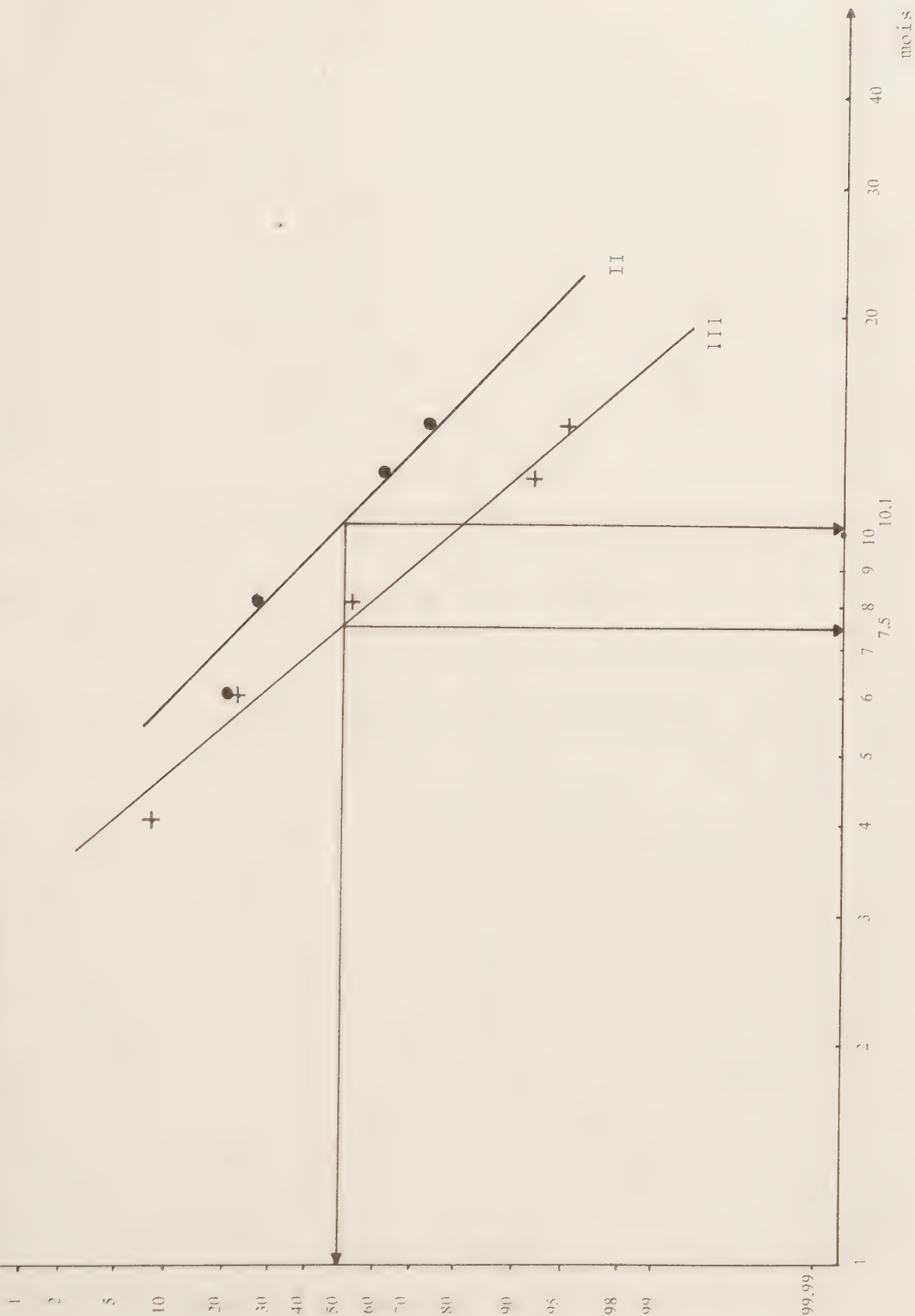


FIGURE N° 7 - GLIOBLASTOMES : SURVIE CUMULATIVE (méthode actuarielle) EN COORDONNEES GAUSSO-LOGARITHMIQUES.

Nombre de
malade (%)

II IMMUNOTHERAPIE + COBALTOTHERAPIE
IV SANS TRAITEMENT POST-CHIRURGICAL

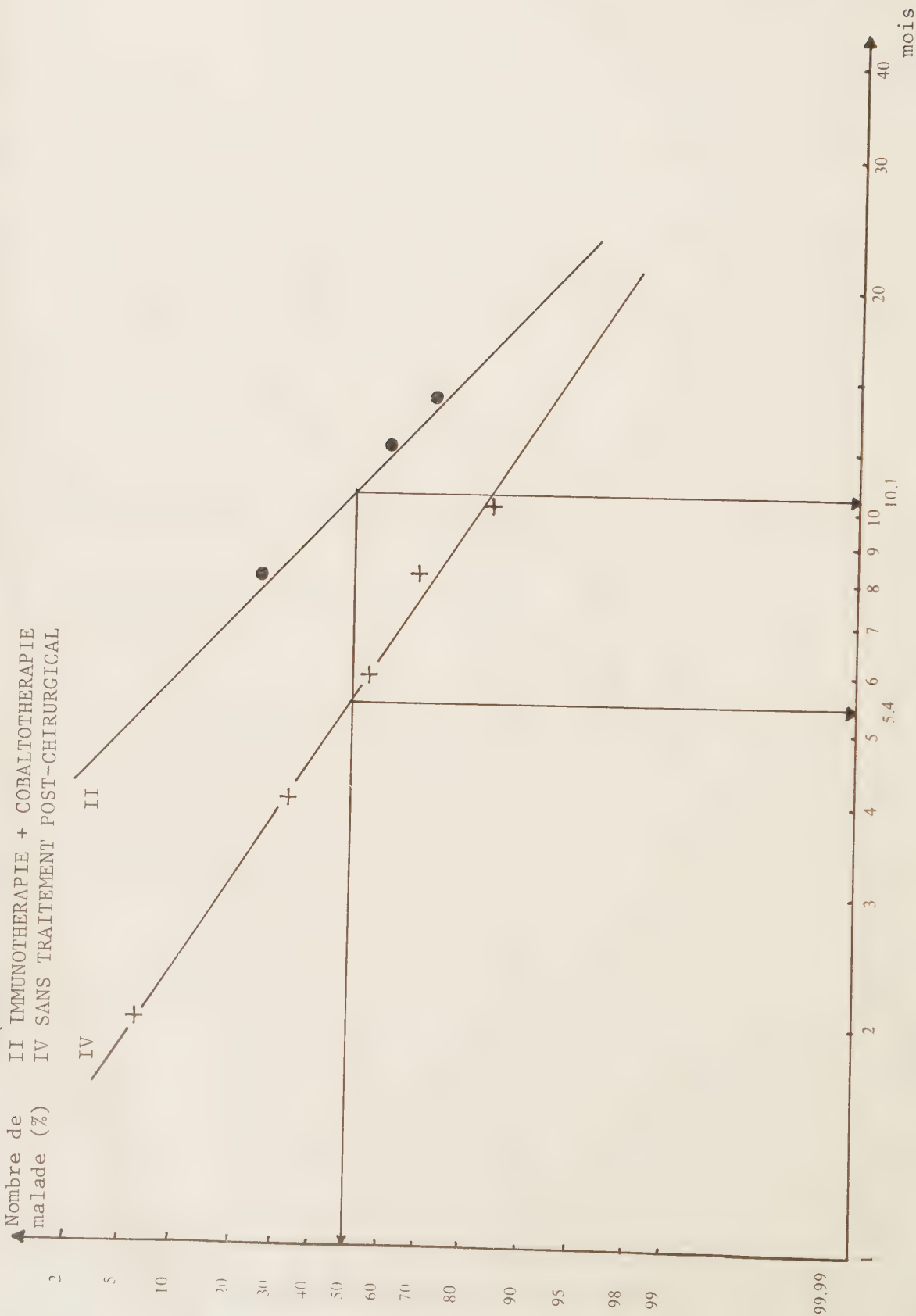


FIGURE N° 8 - GLIOBLASTOMES : SURVIE CUMULATIVE (méthode actuarielle) EN COORDONNEES GAUSSO-LOGARITHMIQUES.

Comparaison des 4 courbes de survie : IV SANS TRAITEMENT POST-CHIRURGICAL
I IMMUNOTHERAPIE
III COBALTOTHERAPIE
IV IMMUNOTHERAPIE + COBALTOTHERAPIE

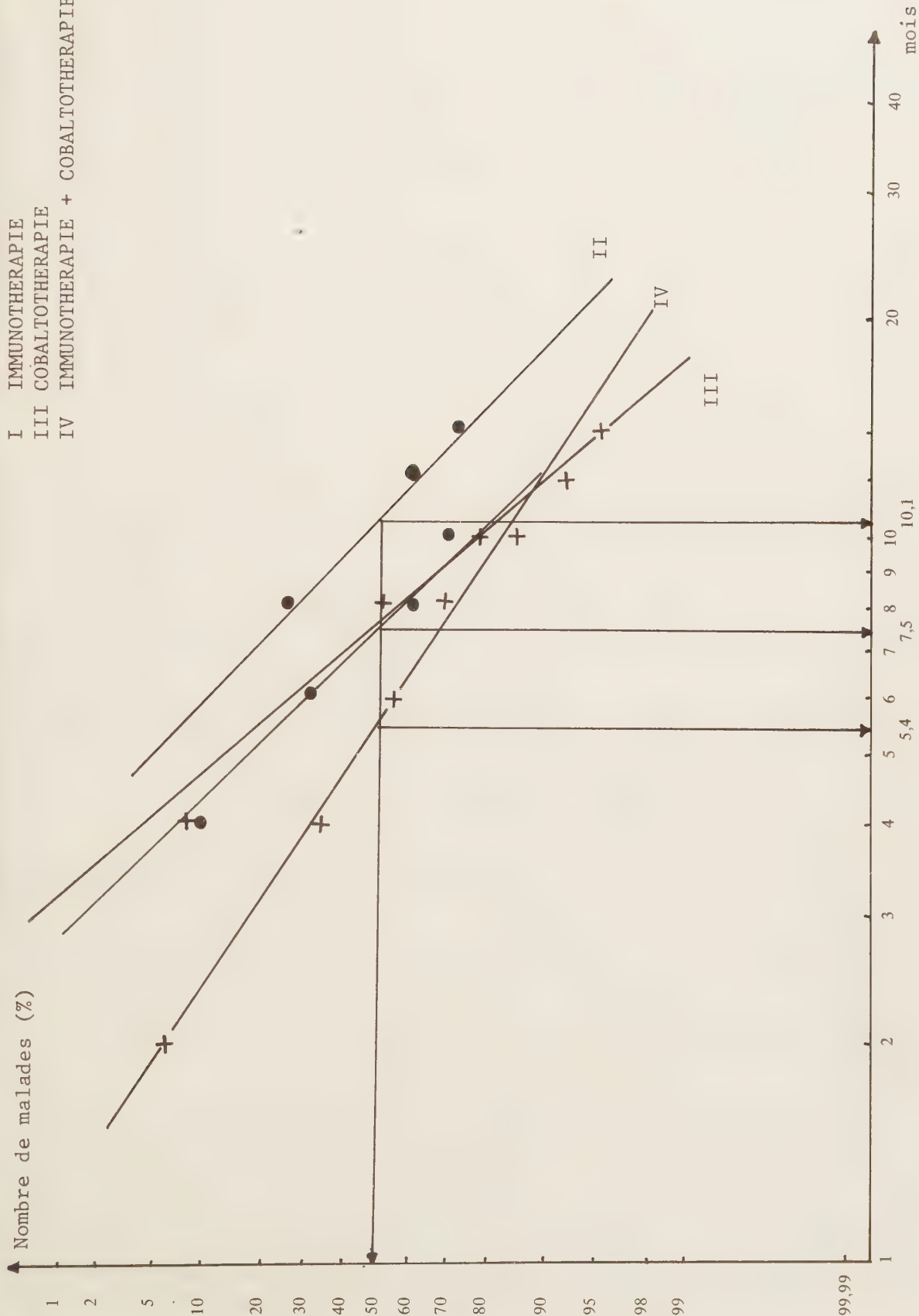


FIGURE N° 9 - GLIOBLASTOMES : REMISSION CUMULATIVE (méthode actuarielle) EN COORDONNEES GAUSSO-LOGARITHMIQUES

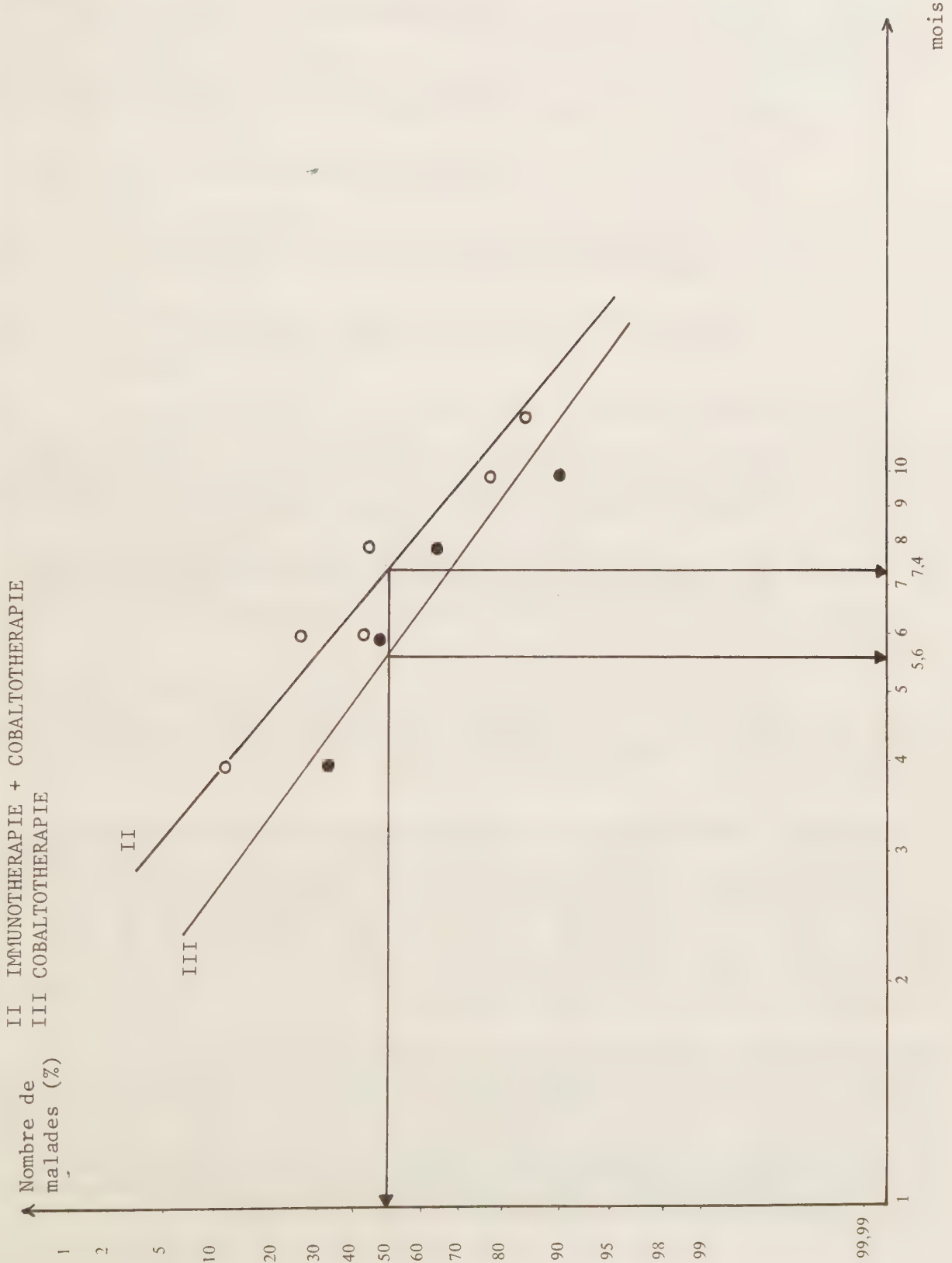
I IMMUNOTHERAPIE

IV SANS TRAITEMENT POST-CHIRURGICAL

Nombre de malades (%)



FIGURE N° 10 - GLIOBLASTOMES : REMISSION CUMULATIVE (méthode actuarielle) EN COORDONNEES GAUSSO-LOGARITHMIQUES.



Les données confirment que la radiothérapie favorise l'effet de l'immunothérapie de façon égale tout au long de l'évolution et que son effet n'est pas annulé par le développement tumoral.

d) Comparaison des pentes des courbes :

Si l'on porte sur le même graphique les courbes de survie des 4 lots (figure 8), on constate :

- 1) que les courbes II (immunothérapés-radiothérapés) et IV (sans traitement) sont parallèles.
- 2) que les courbes I (immunothérapés) et III (radiothérapés) sont indistinctes et ont une pente quasi-identique.

On peut en déduire :

- que les lois d'évolution des malades immunothérapés et radiothérapés sont comparables, c'est à dire que ces 2 traitements agissent probablement au sein d'un même mécanisme biologique.
- que la conjonction radiothérapie-immunothérapie fait dépasser un certain seuil et permet de ne pas voir le mécanisme biologique efficace s'annuler progressivement au cours de l'évolution.

L'analyse des pentes des courbes de rémission conduit aux mêmes conclusions, sauf en ce qui concerne les courbes I (immunothérapie) et III (radiothérapie) : au lieu d'être confondues, elles sont ici légèrement distinctes.

B) Effets de l'immunothérapie sur les tumeurs autres que les glioblastomes.

L'immunothérapie active a été essayée dans les tumeurs gliales plus bénignes, astrocytomes, oligodendrogliomes, et épendymomes, avec ou sans association à la radiothérapie. A l'exception de l'observation 38, dans laquelle une rechute au 6ème mois peut s'expliquer par des phénomènes inflammatoires (rémission suivante de plus de 21 mois), aucun des gliomes de faible grade traité n'a encore récidivé.

Compte tenu des longues rémissions et survies spontanées enregistrées dans ces tumeurs, ces résultats portant sur 10 cas n'ont pas encore de valeur établie et le recours à un groupe témoin est illusoire. Néanmoins, ils doivent être retenus comme encourageants. Sur le plan théorique, l'explication de ces relatifs succès pourrait être la faible virulence de ces tumeurs face à une immunisation puissante : contrairement au cas des glioblastomes, les données quantitatives joueraient ici contre la tumeur.

Sur les tumeurs malignes non gliales - réticulosarcome cérébral (obs. N° 42) et médulloblastome (obs. N° 43) - l'immunothérapie paraît d'une efficacité négligeable, même associée à la radiothérapie.

°°

- 4 - Discussion

Nos résultats peuvent être comparés aux données de la littérature internationale. L'évolution naturelle post-chirurgicale de nos glioblastomes (lot IV) se situe dans les limites habituellement publiées par FRANKEL et GERMAN (126), LEY et Coll. (247), BUSCH (60), MACKAY et SELLERS (255) enfin JELSMA et BUCY (201). Cependant ces auteurs mentionnent les durées de survie, exclusivement, et donnent des chiffres avoisinant les 30 % de survie à 1 an pour les excrèses complètes et extensives, mais quasiment 0 % de survie à 1 an pour les excrèses incomplètes. Les moyennes de survie post-chirurgicales apparaissent comme aussi variables, 3 mois pour FRANKEL et GERMAN (126), 15 mois pour LEY et Coll. (247). Probablement, ces variations sont-elles dues à la mauvaise standardisation des critères cliniques et histopathologiques.

Nous retrouvons avec plus de constance les effets de la radiothérapie, par rapport à l'abstention thérapeutique, notés par LEY (247) et TAVERAS (396).

Néanmoins, la littérature internationale est incapable de nous fournir des chiffres précis concernant exclusivement des glioblastomes, rigoureusement sélectionnés selon la méthode de KERNOHAN. Dans ces conditions, c'est à partir de notre étude comparative qu'il faut trancher.

- 5 - Conclusion

Il convient ici d'intégrer les données sûres obtenues par nos 3 méthodes sur les glioblastomes, afin d'en mieux cerner les résultats. Ils sont les suivants :

- 1) L'immunothérapie est une méthode efficace de traitement. Son efficacité est comparable à celle de la radiothérapie. Les modes d'action des 2 méthodes sont proches encore que, dans les stades d'évolution précoces après l'administration du traitement, ils soient distincts.

2) L'action de l'immunothérapie n'est pas permanente. Elle tend à s'annuler au cours de l'évolution.

3) La radiothérapie permet de supprimer ce phénomène d'annulation progressive et d'assurer une efficacité stable à l'immunothérapie pendant toute la durée d'évolution.

Elle améliore d'autre part le rendement de l'immunothérapie.

4) L'association de la radiothérapie à l'immunothérapie permet d'obtenir des résultats cliniques intéressants, doublement des durées moyennes de rémission et de survie par rapport aux durées de l'évolution naturelle.

° ° °

QUATRIEME PARTIE

DONNEES BIOLOGIQUES TIREES DE L'IMMUNISATION DES GLIOMES

CHAPITRE 10 - L'ANTIGENE CARCINO-FOETAL

CHAPITRE 11 - IMMUNISATION HUMORALE ANTI-GLIOME

CHAPITRE 12 - IMMUNISATION CELLULAIRE ANTI-GLIOME

CHAPITRE 13 - CORRELATIONS IMMUNO-CLINIQUES

C H A P I T R E 10

L'ANTIGENE CARCINO-FOETAL

Le premier de nos buts a été de vérifier le plus important des éléments pris pour hypothèse, le caractère auto-antigénique des gliomes. Il a été aussi, par analogie avec l'hépatome et les carcinomes coliques, de tenter mettre en évidence l'origine foetale de cette antigénicité. Sur ces deux plans, les réponses de notre expérimentation ont été positives.

°°

I - Matériel et méthodes

- Extraits tumoraux. Les tumeurs sont recueillies stérilement à l'intervention. Un diagnostic histologique précis (P^r TOMMASI) leur est attribué, quelquefois après colorations spéciales pour distinguer les sarcomes des glioblastomes.

A partir d'un broyat au potter de tissu tumoral dans du sérum physiologique (non tamponné), un extrait salin soluble est obtenu par une centrifugation de 18.000 g à 4° pendant 30 minutes, puis lyophilisé et conservé. Lors des expériences, les échantillons tumoraux à tester sont repris dans le plus petit volume d'eau distillé nécessaire pour une bonne redissolution. Les concentrations finales en protéines de ces solutions varient de 50 à 100 mg/ml.

- Sérums. Les sérums des malades porteurs de tumeurs sont prélevés avant et après immunisation, dans certains cas une longue période après la fin de l'immunisation. Ils sont conservés à - 30°C.
- Immunodiffusion selon Ouchterlony (double diffusion en plaques). Les réactions sont réalisées en plaques d'agarose à 0,5 % dans un tampon véronal-lactate à PH : 8,0 comportant veronal acide (0,36 %), veronal

sodique (1,1 %), lactate de sodium (0,34 %), azide de sodium (0,2 %). Les réservoirs périphériques sont situés dans la plupart des expériences à 1 cm du puits central.

- Expériences d'absorption (Inhibition des précipitines). Les sérums sont mis en contact à 37° pendant 1 heure, puis à 4° pendant une nuit avec les antigènes. Une centrifugation élimine l'éventuel précipité. Les préparations absorbantes sont soit des lyophilisats, soit des solutions utilisées à des concentrations allant de 2,5 à 150 mg pour 1 ml de sérum.

En cas de solution antigénique absorbante, des dilutions de cette solution sont utilisées pour connaître la quantité minimale de protéine absorbante.

- Identification de la nature immunoglobulinique des facteurs sériques précipitants : les sérums précipitants sont traités par le sulfate d'ammonium à 33 %. Le précipité est centrifugé puis repris par du sérum physiologique tamponné. La réaction d'immunodiffusion est effectuée avec ce produit.
- Lecture des résultats : La plupart des résultats sont visibles à l'œil nu. Pour éviter les recharges des réservoirs en vue de rendre certaines réactions plus visibles, les plaques sont lavées 72 heures dans de l'eau physiologique fréquemment changée, séchées et colorées par le Bleu Coomassie ou par le Noir Cérol.
- Immunoélectrophorèse : Elle est réalisée en agar mou, le même que celui utilisé pour les techniques d'Ouchterlony. Le tampon de migration est constitué par un tampon Durrum à PH : 8,6. Les réservoirs longitudinaux à antisérum doivent être proches du puits à antigène (0,5 cm).

II - Résultats

- A - Mise en évidence de l'antigénicité des gliomes. Elle peut se résumer en 7 étapes.

1) démonstration du caractère anti-antigénique des gliomes :

Les sérums des malades porteurs de tumeurs, avant auto-immunisation, ne présentent aucune réaction de précipitation avec les extraits de leurs propres tumeurs.

Les sérums des malades porteurs de tumeurs, après auto-immunisation, présentent des réactions de précipitation avec la tumeur autologue à des degrés variables selon l'histologie.

TABLEAU XI - REACTIONS D'IMMUNOPRECIPITATION ENTRE SERUMS AUTO-IMMUNS ET EXTRAITS TUMORAUX : 1 - GLIOMES

SERUMS		EXTRAITS														AUTRES TUMEURS CEREBRALES		
		GLIOBLASTOMES							ASTROCYTOMES									
		GRADE 4 MULTIFORM.		4	7	9	10	29	30	31	HP 2	HP 3	GRADE 3		GRADE 1 et GRADE 2			
HISTOLOGIE	GRADE 4 MULTIFORM- MES	CAS	22	32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	6	11	15	40	10 CAS
		22	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
		32	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
		4	+	+	+											+	+	-
	7	+	+	+		+										+	+	-
GLIOBLAS- TOMES	GRADE 4 ISOMOR- PHES	9	+	+			+									+	+	-
		10	+	+				+								+	+	-
		29	+	+					+							+	+	-
		30	+	+						+						+	+	-
		31	+	+							+					+	+	-
	GRADE 3 ISOMOR- PHES	HP ^o ₂	+	+								+				+	+	-
		HP ₃	+	+										+		+	+	-
		6	+	+											+	+	+	-
		11	+	+												+	+	-
		ASTROCY- TOMES	GRADE 1 et 2	15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
40	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
AUTRES TUMEURS CEREBRALES		5 CAS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

HP = Hors-protocoles.

Les réactions sont nettes pour les glioblastomes (13 cas étudiés), moins nettes pour les astrocytomes (2 cas étudiés). Elles sont négatives avec la méthode d'immunodiffusion pour les épendymomes (2 cas), les oligodendrogliomes (2 cas), les spongioblastomes de grade 1 et 2^T (2 cas) (Tableau XI).

Le facteur précipitant se trouve parmi les immunoglobulines, comme le prouvent les résultats obtenus avec la fraction précipitée par le chlorure d'ammonium à 33 % ; il y a donc réaction entre auto-anticorps anti-gliome et un antigène tumoral qui a immunisé le malade.

2) Réactions croisées entre gliomes (tableau XI)

Les auto-immun-sérums antiglioblastome (obtenus par auto-immunisation des malades), s'ils sont prélevés en période d'immunisation, précipitent les extraits des glioblastomes d'autres malades et - à un moindre degré - des astrocytomes. (figure 11).

Il ne précipitent jamais les extraits des autres tumeurs proposées, ou de tissu cérébral adulte normal.

Ces précipitations sont totalement indépendantes des groupes érythrocytaires et tissulaires (système HL - A) des sujets porteurs de la tumeur : le fait a été vérifié pour 7 sujets présentant des réactions croisées.

N° OBSERVATION	GROUPAGE ERYTHROCYTAIRE	GROUPAGE HL - A
11	O Rh +	HL-A ₁ , HL-A ₁₁ HL-A ₈
30	O Rh +	HL-A ₁ , HL-A ₁₀ HL-A ₇
31	O Rh +	HL-A ₂ HL-A ₁₂
8	A Rh +	HL-A ₂ HL-A ₁₂
12	B Rh +	HL-A ₉ HL-A ₇ , Da 18
13	O Rh +	HL-A ₉ , HL-A ₁₁ HL-A ₁₂ , HL-A ₅
32	O Rh -	HL-A ₂ Da 20

TABEAU XIII

Les réactions croisées doivent donc être attribuées à des antigénicités communes, spécifiquement tumorales, présentées par les extraits.

3) Identification d'un antigène tumoral commun

Démonstration indirecte par les "anticorps croisés" : plusieurs auto-immun-sérums anti-glioblastome déterminent en face d'un extrait de glioblastome une seule ligne de précipitation. Ces anticorps sont donc dirigés contre un seul et même antigène. (figure 12).

Démonstration directe par l'image d'identité des antigènes : face à un auto-immun-sérum anti-glioblastome (au centre), des extraits de glioblastome (réservoirs périphériques) présentent des lignes de précipitation qui se raccordent en une seule ligne continue, démontrant l'unicité de l'antigène tumoral. Les réactions sont reproductibles et ont pu être réalisées un grand nombre de fois (tableau XI). Il existe donc une antigène commun des glioblastomes, et non pas des antigènes différents ayant des caractéristiques communes. (figure 13).

L'antigène des astrocytomes est identique à l'antigène des glioblastomes. La présence de cet antigène n'a pas pu être mise en évidence dans les autres tumeurs gliales, oligodendrogliomes, épendymogliomes et spongioblastomes, mais la méthode d'immunodiffusion est peu sensible.

4) Spécificité de l'antigène tumoral de glioblastomes

Au cours de nos essais portant sur 26 tissus tumoraux, la présence de l'antigène n'a pas été notée dans les tumeurs pinéales, dans les méningiomes, dans un sarcome cérébral, enfin dans le tissu cérébral normal adulte.

L'antigène existe donc dans les astrocytomes de grade inférieur (1 et 2) et de grade supérieur (3 et 4), ces derniers correspondant aux glioblastomes. Sa présence dans les autres gliomes est possible, mais non encore démontrée.

L'antigène a pu être mis en évidence dans tous les glioblastomes étudiés (au nombre de 13).

5) Corrélations histo-immunologiques

Pour des extraits tumoraux de concentrations identiques en protéines (100 mg par ml), la quantité d'antigène est en relation avec le degré d'anaplasie histologique.

Le tableau (XI) fait apparaître des réactions particulièrement nettes entre des extraits de glioblastomes multiformes et les sérums immuns anti-glioblastome. Les résultats purement qualitatifs de ce tableau tendent aussi à montrer qu'un même sérum anti-glioblastome provoque des précipités immunologiques dont l'importance est proportionnelle au degré d'anaplasie.

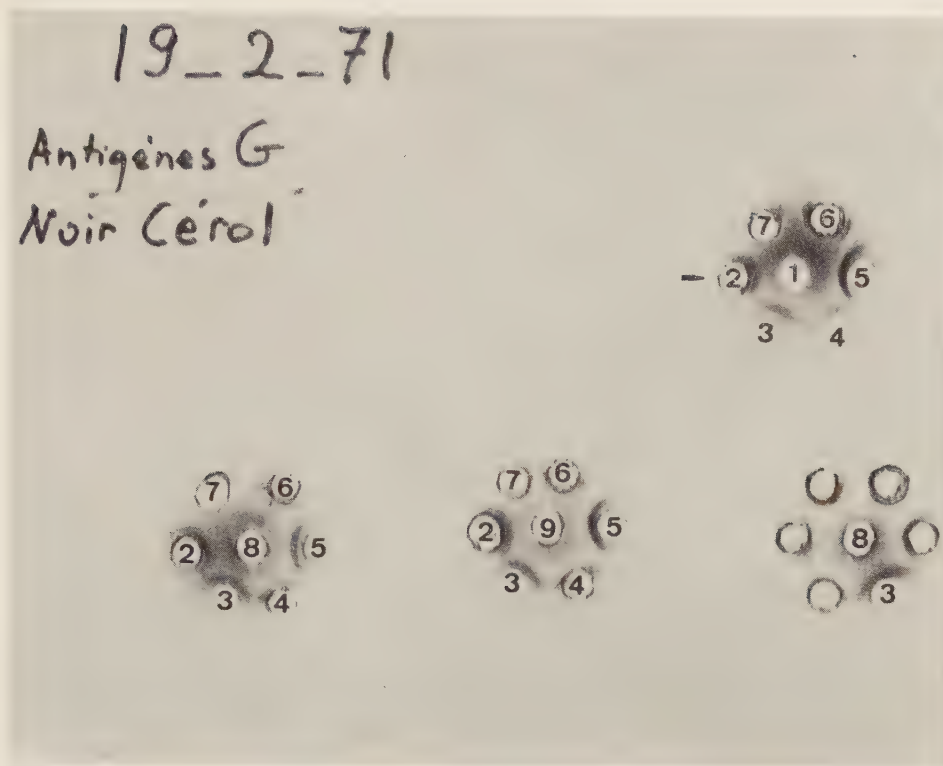


Fig. 11 : Réactions croisées entre gliomes (coloration : Noir Cerol)

a) L'auto-immun-sérum antiglioblastome 1 (observation n° 11) réagit avec son propre tissu (2) ainsi qu'avec 3 autres extraits de glioblastome (3-4-5), mais non avec un oligodendrogliome (6) et avec du tissu cérébral adulte normal (7).

b) Les auto-immun-sérums antiglioblastome 8 et 9 ont la même propriété.

(Les faibles concentrations antigéniques utilisées expliquent la situation des lignes de précipitation).

Ce phénomène a pu être vérifié quantitativement. La quantité d'antigène dans une solution d'extrait tumoral de concentration connue en protéines (100mg/ml) peut être dosée en immuno-diffusion par dilutions successives à l'aide d'un même sérum auto-immun antiglioblastome. La dernière dilution positive donne le "titre antigénique". L'expérience a pu être faite pour 8 astrocytomes allant de l'astrocytome fibrillaire de grade 1 au glioblastome multiforme de grade 4. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant (XIV). (Auto-immun-sérum utilisé : celui du cas clinique n° 32 ; concentration en protéines des extraits : 100 mg/ml).

N° du cas clinique	HISTOLOGIE	GRADE D'ANAPLASIE	TITRE ANTIGENIQUE
22	GLIOBLASTOME	GRADE 4 - MULTIFORME	1/16
32	GLIOBLASTOME	GRADE 4 - MULTIFORME	1/32
hors cas 1	GLIOBLASTOME	GRADE 4 - MULTIFORME	1/32
4	GLIOBLASTOME	GRADE 4 - ISOMORPHE	1/8
7	GLIOBLASTOME	GRADE 4 - ISOMORPHE	1/4
11	GLIOBLASTOME	GRADE 3 - ISOMORPHE	1/2
15	ASTROCYTOME	GRADE 2	1
40	ASTROCYTOME	GRADE 1	1

TABEAU XIV

Corrélation entre le titre antigénique de l'extrait tumoral et le degré d'anaplasie .

(Dosage : immunoprécipitation en présence d'un même auto-immun-sérum anti-glioblastome ; concentration en protéines de l'extrait : 100 mg/ml).

Ces résultats montrent qu'il existe une excellente corrélation entre le degré d'anaplasie et la concentration en antigène "commun". Ainsi certains glioblastomes isomorphes contiennent-ils quelquefois 8 à 16 fois plus d'antigène que les glioblastomes les moins anaplasiques. D'où la règle pratique d'utiliser un antigène extrait de glioblastomes multiformes pour déceler par immunodiffusion les anticorps anti-gliome.

6) Nature foetale de l'antigène

7 extraits solubles de cerveaux foetaux ont été examinés : 2 de 45 jours, 2 de 75 jours, 1 de 3 mois, 1 de 4 mois, 1 de 8 mois. Les sérums antiglioblastomes précipitent 2 antigènes foetaux chez les foetus de plus de 60 jours (figure 14).

- l'un donne lieu à une précipitation faible, proche du réservoir antigenique, non retrouvée systématiquement.
- l'autre existe constamment dans les cerveaux foetaux âgés de plus de 2 mois et donne une réaction d'identification parfaite avec l'antigène du groupe astrocytome-glioblastome.

Ainsi l'antigène des glioblastomes est-il "carcino-embryonnaire". Il est cependant plus légitime de l'appeler "carcino-foétal", car il n'existe que chez les foetus d'où le nom "d'antigène carcino-foétal glial" (A.C.F.G.).

7) Spécificité tumorale de "l'antigène carcino-foétal glial"

Les expériences d'absorption ont été conduites avec un grand nombre de tissus normaux adultes et embryonnaires, à des doses variables. Elles montrent (tableau XV) :

- 1) que les auto-immun-sérums antiglioblastome (A.I.S.A.G.) absorbés par des extraits de cerveau foétal (de plus de 2 mois) ne précipitent plus avec les glioblastomes. La quantité minimale absorbante est aux environs de 50 mg/ml de sérum. (figure 15).
 - 2) que les A.I.S.A.G. absorbés avec les extraits de glioblastomes ne précipitent plus les extraits de cerveau foétal. La quantité minimale de protéines absorbante est aux environs de 5 mg/ml de sérum.
 - 3) que les A.I.S.A.G. absorbés par du cerveau adulte, même aux doses de 150 mg pour 1ml de sérum réagissent toujours avec les extraits de glioblastome.
 - 4) que les A.I.S.A.G. absorbés par des pools de tissus adultes divers provenant d'individus différents, ainsi que des pools
- On parle pendant les 2 premiers mois d'embryon. Or l'antigène des glioblastomes n'apparaît pas avant le 2ème mois.

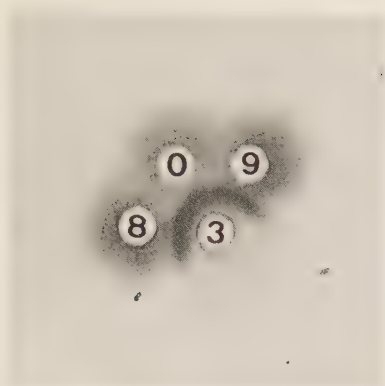


Fig. 12

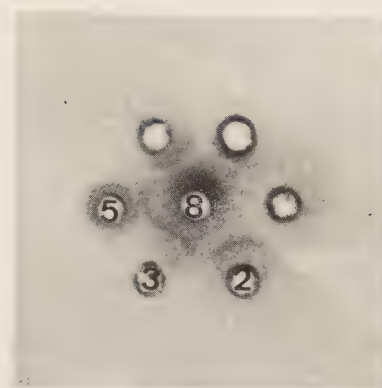


Fig. 13

ANTIGENE COMMUN AUX GLIOBLASTOMES (coloration : noir Cérol)

Fig. 12 : Anticorps anti-glioblastome dirigés contre un antigène commun (même nomenclature que fig. précédente). Les auto immun sérums antiglioblastome 8 et 9 réagissent contre le même antigène contenu dans l'extrait de glioblastome 3. 0 est un sérum témoin.

Fig. 13 : Même nomenclature - les glioblastomes 5, 3 et 2 possèdent un antigène commun (ligne de précipitation continue), révélé par l'auto immun sérum antiglioblastome 8.

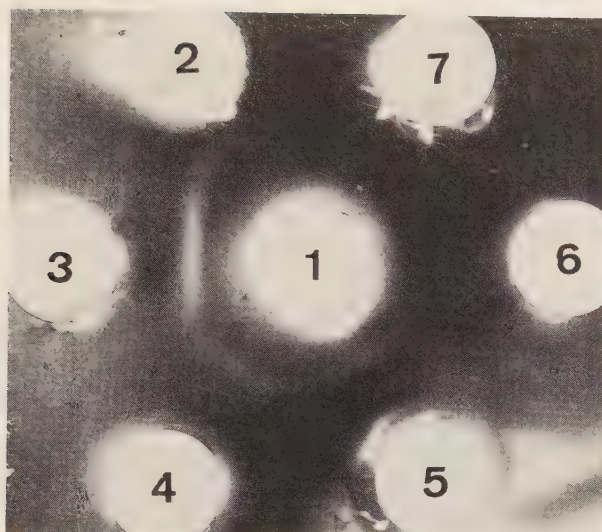


Fig. 14 - L'antigène carcino-foetal glial

- 1 - Auto-immun-sérum humain anti-glioblastome (observation n° 9)
- 2 - Extrait soluble de glioblastome allogénique (concentration en protéine 100 mg/ml environ).
- 3 - Extrait soluble de glioblastome autologue
- 4 - Extrait soluble d'un cerveau foetal de 3 mois (CF₁)
- 5 - Extrait soluble d'un cerveau foetal de 4 mois (CF₂)
- 6 - Extrait soluble d'un cerveau adulte normal (CNA₁)
- 7 - Extrait soluble d'un méningiome (concentration en protéines : 100 mg/ml environ).

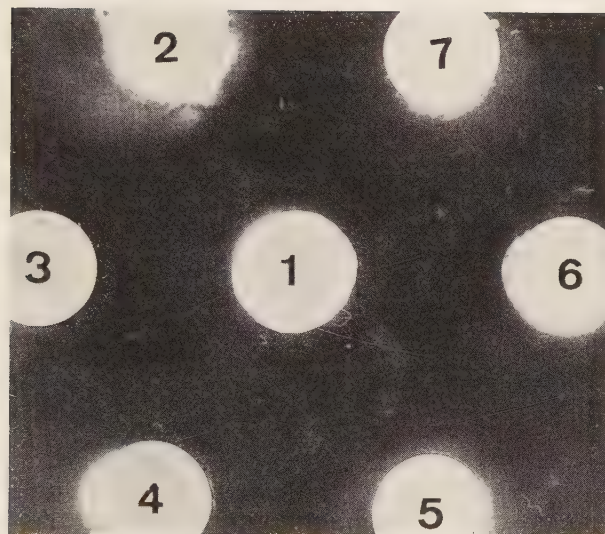


Fig. 15 - L'Antigène carcino foetal glial

Absorption de l'auto immun-anti-sérum anti-glioblastome 1 par l'extrait soluble de cerveau foetal 4 (dose : 50 mg d'extrait/ml sérum).

L'absorption par le cerveau foetal fait disparaître les anticorps dirigés contre l'antigène glioblastomateux.

d'organes embryonnaires provenant de foetus différents réagissent encore avec les extraits de glioblastomes.

L'antigène carcino-foétal appartient donc en exclusivité au cerveau foetal et aux tumeurs gliales du cerveau d'origine astrocytaire.

8) Données préliminaires sur les caractéristiques biologiques de "l'antigène carcino-foétal glial".

Les données sont encore fragmentaires et nos travaux se poursuivent au moment où nous écrivons.

Existence dans le cerveau foetal :

L'antigène C.F.G. n'est pas mis en évidence dans le cerveau foetal avant le 2ème mois.

Il n'est jamais retrouvé dans le cerveau adulte.

Il semble disparaître vers le 8ème - 9ème mois de la vie foétale.

Il existe à une concentration moindre dans le cerveau foetal que dans les glioblastomes multiformes les plus antigéniques.

Nature biochimique :

Il s'agit d'une lipo-protéine : les lignes de précipitation se colorent sans difficulté par le noir Cérol et le Red Oil. La molécule antigénique contient donc une composante lipidique.

Caractérisation électrophorétique

L'immunoélectrophorèse est de réalisation très difficile car on travaille alors à des concentrations plus faibles qu'en immunodiffusion. C'est la raison pour laquelle nous avons été amené à sensibiliser l'immunoélectrophorèse par un très bref (20 minutes) passage de courant dans une deuxième dimension (perpendiculaire à l'axe du réservoir des sérums). Dans ces conditions, on obtient une double ligne de précipitation immunologique. Les études comparatives permettent de situer la molécule, à titre préliminaire, dans la zone alpha et plus particulièrement alpha 1.

Aucune fraction du sérum normal ne lui est équivalente. Les sérums anti-lipoprotéines du sérum humain normal ne le précipitent pas.

Circulation dans le sang des malades porteurs de glioblastome :

La présence de l'antigène dans le sérum des malades porteurs de glioblastomes, détectée à l'aide de sérums anti-glioblastome humains, n'a jamais pu

TABLEAU XV : ABSORPTION D'UN AUTO-IMMUN-SERUM ANTI-GLIOBLASTOME° PAR DIFFERENTS EXTRAITS TUMORAUX ET TEMOINS.

ECHANTILLONS		CONCENTRATION (mg) DE PROTEINES DE L'EXTRAIT POUR 1ml D'AUTO IMMUN-SERUM ANTI-GLIOBLASTOME A ABSORBER							
HISTOLOGIE	ANAPLASIE	CAS	2,5	5	10	20	50	100	150
GLIOBLASTOMES	GRADE 4. MULTIFORMES	N° 22	+	+	+	+	+	+	+
		N° 32	+	+	+	+	+	+	+
		N° HC1	+	+	+	+	+	+	+
	GRADE 4 ISOMORPHES	N° 4	-	+	+	+	+	+	+
		N° 7	-	-	+	+	+	+	+
		N° 9	-	-	+	+	+	+	+
		N° 10	-	-	-	+	+	+	+
ASTROCYTOMES	GRADE 3 ISOMORPHES	N° 6	-	-	+	+	+	+	+
		N° 11	-	-	-	+	+	+	+
	GRADE 1 et 2	N° 15 N° 40	- -	- -	- -	+	+	+	+
CERVEAU FOETAL (3° MOIS)		N° CF1	-	-	-	+	+	+	+
		N° CF2	-	-	-	-	+	+	+
		N° CF3	-	-	-	-	+	+	+
CERVEAU NORMAL ADULTE		N° CNA1	-	-	-	-	-	-	-
		N° CNA2	-	-	-	-	-	-	-
		N° CNA3	-	-	-	-	-	-	-
POOL TISSUS NORMAUX ADULTES		N° PTN1	-	-	-	-	-	-	-
		N° PTN2	-	-	-	-	-	-	-
POOL TISSUS FOE- TAUX (cerveau excepté)		N° PTF1	-	-	-	-	-	-	-
		N° PTF2	-	-	-	-	-	-	-
		N° PTF3	-	-	-	-	-	-	-
MENINGIOMES		2 CAS	-	-	-	-	-	-	-
EPENDYMOMES		2 CAS	-	-	-	-	-	-	-

° Le sérum utilisé est celui de l'observation n° 9

être mise en évidence avec nos méthodes standard d'immunodiffusion : ceci signifie que si la molécule se trouve dans le sang, elle y est à des taux faibles.

Tels sont les éléments actuellement obtenus : la notion d'une alpha-lipo-protéine soluble et strictement foétale (absente du cerveau adulte) réapparaissant lors de la carcinogénèse des astrocytes, d'autant plus abondante que l'astrocytome est plus anaplasique, avec un maximum de concentration dans les glioblastomes multiformes.

III - Discussion

Nous la conduisons en 3 chapitres :

- Discussion sur l'existence d'un antigène spécifique de groupe histologique.
- Discussion sur la signification du caractère foétal de cet antigène.
- Discussion sur le caractère auto-antigénique de la molécule isolée.

1) Un antigène spécifique de groupe histologique.

Les résultats des expériences précédentes démontrent que les tumeurs gliales malignes - et particulièrement astrocytaires - contiennent un antigène spécifique. Les tumeurs d'autres lignées - neuronales, pinéales, méningoblastiques, conjonctives - ne contiennent pas l'antigène. Ces résultats excluent la possibilité que l'antigène "carcino-foetal" soit le résultat d'une interaction entre une masse tumorale quelconque en évolution et le tissu cérébral environnant.

Le problème d'un antigène provenant de micro-organismes contaminants est d'emblée écarté, tous les prélèvements et les opérations d'extraction étant pratiqués de façon stérile. D'autre part, la communauté antigénique du glioblastome est indépendante des groupes érythrocytaires et leucocytaires (cf supra).

On doit d'abord rapprocher l'A.C.F.G. des autres antigènes tumoraux "de groupe" humains, non encore identifiés : l'antigène cytoplasmique du mélanome (309), l'antigène du sarcome (310 - 431), les antigènes supposés des tumeurs mammaires (65), des neuroblastomes (177), des tumeurs testiculaires et ovariennes (181). Pour d'autres antigènes, les données sont seulement préliminaires. Il est regrettable que l'on ne dispose pas de données suffisantes sur les antigènes tumoraux spécifiques dans les leucoses humaines

(103 - 17 - 128 - 418) car la cancérisation des diverses lignées hémato-poïétiques peut être comparée à la cancérisation des diverses lignées cellulaires du parenchyme nerveux.

En fait, ainsi décrit, l'antigène carcino-foétal prend place aux côtés des deux autres antigènes de groupe déjà isolés : l'antigène des adénocarcinomes coliques de GOLD (136) et BURTIN (222) et l'alpha-foéto-protéine des hépatomes (395).

Il apparaît comme la troisième molécule foétale identifiée dans les néoplasmes humains et comme le deuxième auto-antigène tumoral humain identifié, après l'antigène carcino-embryonnaire colique (137).

La notion d'antigènes spécifiques de groupe histopathologique est nouvelle en matière de tumeurs cérébrales. Or, la présence de l'antigène dans les astrocytomes et les glioblastomes souligne la parenté cytologique de ces tumeurs et est un excellent argument en faveur de la classification de KERNOHAN (206 - 207), explicitement adoptée dans ce travail, qui unifie les astrocytomes (grade 1 et 2) et les glioblastomes ramenés au rang d'astrocytomes de grade 3 et 4.

A l'unification histopathologique s'ajoute l'unification immunologique.

Les corrélations histo-immunologiques, à savoir la faible concentration en antigène dans les astrocytomes, la très forte concentration en antigène dans les glioblastomes - proportionnelle chez ceux-ci au degré d'anaplasie - constituent un argument de plus pour considérer cet antigène tumoral comme spécifique des cellules astrocytaires. La topographie de la tumeur dans les hémisphères n'a pas d'influence sur la présence d'antigène.

L'interprétation de la présence de l'antigène dans les glioblastes et les astrocytes malins peut être proposée à partir de l'embryologie. Histologiquement, les astrocytes dérivent des glioblastes et appartiennent à la même lignée embryologique. BAYLEY et CUSHING (18) admettent certes la possibilité pour les oligodendrocytes de dériver des glioblastes, mais la parenté embryologique est moins directe que celle des astrocytes. Quant aux épendymocytes, il dérivent directement du médullo-épithélium. L'absence (avec nos méthodes actuelles) d'antigène dans les oligodendrogliomes et les épendynomes peut donc être expliquée par l'éloignement embryologique de ces cellules par rapport aux glioblastes. De la même façon, l'absence de l'antigène dans le spongioblastome peut être en faveur d'une distinction entre les glioblastes vrais et les "spongioblastes".

Le phénomène de transformation d'astrocytomes "bénins" en glioblastomes au cours d'une évolution est parfaitement classique. L'interprétation précédente permet de considérer ce processus comme une régression cytologique vers des stades embryonnaires de plus en plus précoces, de moins en moins différenciés. On peut dès lors formuler l'hypothèse que ces cellules blastiques retournent à un métabolisme de type embryonnaire, cessant de

produire des molécules adultes pour élaborer des molécules foetales.

° °

GOLD et FREEDMAN (136) ne vont sans doute pas aussi loin dans leur discussion après la découverte de l'antigène "carcino-embryonnaire" des tumeurs coliques. Ils constatent néanmoins qu'ils retrouvent l'antigène dans les tumeurs digestives développées à partir de tissus entodermiques, non dans les tumeurs digestives 'supérieures' développées à partir de tissus ectodermiques.

En ce qui concerne l'alpha-foeto-protéine, elle est spécifiquement produite par la lignée hépatocytaire, non par les cholangiocytes, comme chez l'embryon.

Au total, l'hypothèse du retour des cellules néoplasiques d'un tissu donné à leurs modèles cellulaires embryonnaires spécifiques se trouve renforcée.

2) Signification du caractère foetal de l'antigène.

La présence d'un antigène commun dans les glioblastomes et les astrocytomes nous a fait formuler une première hypothèse : celle de la communauté d'origine embryologique des astrocytes et des glioblastes tumoraux. La possibilité d'une régression vers des stades embryonnaires précoces a été une deuxième hypothèse, formulée pour expliquer la dédifférenciation progressive de certains gliomes au fil de leur évolution. Ces deux hypothèses se trouvent totalement confirmées par le caractère foetal de l'antigène.

C'est bien un élément embryonnaire qui explique la communauté entre astrocytes et glioblastes tumoraux. Et la dédifférenciation morphologique tumorale correspond bien à l'indifférenciation embryonnaire, comme le prouve la présence de l'antigène foetal.

Il y a plus. Au sein du tissu nerveux embryonnaire humain, la différenciation de la glie astrocytaire se fait dans les hémisphères, à la 7ème - 8ème semaine, selon le Pr. L. SIDMAN° (dans le cervelet, elle se ferait

° Communication personnelle.

plus tôt, vers la 4ème semaine). Or, précisément, chez l'embryon humain, l'antigène carcino-foetal glial apparaît au 2ème mois dans les hémisphères cérébraux. Il y a donc stricte concordance entre l'apparition d'un type cellulaire donné et d'une molécule particulière. Il est ainsi prouvé que la glie astrocytaire foetale et la glie astrocytaire tumorale sont largement superposables, non seulement sur le plan morphologique, mais aussi sur le plan métabolique.

La possibilité d'une ressemblance antigénique entre des tissus embryonnaires et tumoraux avait été supposée depuis longtemps (186 - 417), sans méthodologie suffisamment précise pour apporter la notion d'antigènes spécifiquement tumoraux. On doit à ABELEV (1) la preuve convaincante d'un antigène carcino-embryonnaire dans les hépatomes de la souris chimio-induits (1963). En 1965, GOLD et FREEDMAN (136) découvrent l'antigène carcino-embryonnaire des tumeurs coliques : ils énoncent la loi de concordance embryologique, démontrant que la présence de l'antigène dans les tumeurs gastriques, pancréatiques est liée à la communauté embryologique entodermique avec les tumeurs du colon. Ils suggèrent le retour à un métabolisme embryonnaire, mais ne mentionnent pas le type histologique en cause, en particulier celui de la "cellule souche".

L'interprétation de la régression foetale des néoplasmes n'est pas encore scientifiquement fondée. En particulier, le débat entre les tenants de "l'induction" directe de la molécule nouvelle et ceux de la "dérépression" de gènes normalement masqués chez l'adulte, n'est pas tranché. J. MONOD (305) allègue en 1962 que la carcinogénèse correspond à un défaut des "répresseurs" des gènes responsables de la différenciation.

ZILBER (437) suggère un tel mécanisme génétique, l'altération du répresseur d'un gène existant, pour expliquer l'action carcinogène des radiations ionisantes, sans rejeter la possibilité d'activation d'une information génétique supplémentaire virale auparavant réprimée. Les anomalies de la fonction de répression ont été démontrées dans les cellules de tumeurs hépatiques (329 - 366) et gastriques (397).

GOLD et FREEDMAN (136) expliquent la présence de l'antigène carcino-embryonnaire qu'ils ont découvert de la façon suivante : les cellules embryonnaires de l'entoderme possèdent des gènes responsables de leur différenciation en cellules de type adulte. Chez les cellules de type adulte, vers le 6ème - 7ème mois de la gestation, ces gènes sont réprimés et les produits du métabolisme "archaïque" cessent d'être produits. Lors de la carcinogénèse digestives, il y a dérépression de ces gènes et production de molécules embryonnaires. Cette dérépression proviendrait soit de l'altération génétique ou cytoplasmique des systèmes répresseurs, soit du bouleversement non spécifique d'une différenciation globale.

La spécificité de la cancérisation de certains types histologiques pourrait être due à l'accessibilité élective de leurs systèmes répresseurs aux carcinogènes.

GOLD et FREEDMAN concluent leur hypothèse par des allégations plus hasardeuses concernant les propriétés histophysiologiques éventuelles de l'antigène carcino-embryonnaire.

Notre hypothèse personnelle part d'une constatation très simple : le caractère biochimique univoque des 3 antigènes carcino-embryonnaires jusqu'ici connus (antigène colique de GOLD, α -foeto-protéine, notre ACFG) dans leurs tumeurs respectives.

A cette formule biochimique stéréotypée correspond dans les cellules des différentes tumeurs une séquence génétique. Il doit donc exister dans toutes les tumeurs d'un même type histologique une même information génétique nouvelle.

L'origine la plus plausible d'une telle information génétique nouvelle est virale, comme tentent de le montrer les 4 points suivants :

- 1) - Les antigènes tumoraux viro-induits - comme les antigènes carcino-embryonnaires - sont univoques pour une tumeur virale de type histologique donné.
- 2) - Certains antigènes viro-induits sont carcino-embryonnaires.
Bien que l'explication n'en soit pas encore apportée, on trouve actuellement des antigènes croisés entre des cellules embryonnaires et des virus cancérigènes (22). Inversement, des cellules transformées par des virus oncogènes à ADN (SV₄₀) présentent à leur surface des antigènes de type foetal (76).
Comme on trouve des antigènes de virus oncogènes dans les cellules transformées par des agents chimiques (196), l'induction virale des antigènes carcino-embryonnaires dans les cancers chimio-induits est tout à fait plausible.
- 3) - Certains virus cancérigènes présentent des similitudes biochimiques entre leur matériel génétique et celui de la cellule hôte. AXELROD (16) a pu montrer que certaines parties de la chaîne d'A.D.N. du virus polyome présentent une quasi-identité de structure avec certains fragments du génome de la cellule-hôte. Il n'est donc pas impossible qu'il puisse exister des identités de structure entre le matériel génétique d'un virus et le matériel génétique de cellules embryonnaires.
- 4) - Dans les tumeurs étudiées, il existe d'avantage d'antigène foetal que dans le tissu foetal lui-même. Le phénomène a été démontré par GOLD (136) et par nous-même (cf p. 156).

Cette constatation quantitative tend à s'inscrire contre un phénomène de simple dérégulation de gènes fonctionnant pendant l'état embryonnaire,

réprimés pendant la vie adulte. En effet, on aurait au maximum dans ce cas autant d'antigène foetal que dans les cellules foetales elles-mêmes. Pour expliquer qu'il existe dans le cancer une plus grande quantité d'antigène foetal que dans le tissu foetal, il faut admettre une information génétique supplémentaire par rapport au tissu foetal lui-même. Donc l'intrusion d'un virus.

Au terme de cette argumentation, notre hypothèse de la formation des antigènes carcino-embryonnaires est la suivante : il y a intrusion dans la cellule-hôte d'un virus oncogène - toujours le même pour une tumeur donnée - dont la particularité est précisément d'avoir des éléments génétiques identiques à certains éléments du matériel génétique embryonnaire des cellules hôtes. Ce virus fournit donc à la cellule adulte cancérisée, chez qui les antigènes embryonnaires sont réprimés, des messages "embryonnaires" exogènes qui induisent la synthèse de molécules "archaïques". Plus la cellule est envahie par le matériel génétique viral, plus elle est embryonnaire, maligne, indifférenciée et productrice d'antigènes carcino-embryonnaires.

La parenté entre des antigènes de virus oncogènes et des antigènes de cellules embryonnaires (22) est certainement un argument fondamental en faveur de notre thèse.

Au total, que l'on admette l'hypothèse classique de la dérégulation ou au contraire notre hypothèse de l'induction active, l'essentiel est de souligner le caractère stéréotypé et spécifique de la production d'antigène carcino-embryonnaire, compatible avec le déclenchement spécifique par un seul et même agent étiologique, vraisemblablement viral.

C H A P I T R E 11

IMMUNISATION HUMORALE CONTRE LES GLIOMES

Les anticorps anti-gliome ont permis d'isoler l'antigène carcino-foetal. Il convient donc d'étudier l'aspect humoral des réactions de l'organisme au tissu gliomateux. Nous distinguerons les réactions provoquées et les réactions spontanées. Les anticorps étudiés sont les anticorps précipitants - à cause de leur intérêt pour la détermination des antigènes - et les anticorps cytotoxiques.

I - IMMUNISATION HUMORALE ARTIFICIELLE AU COURS DE L'IMMUNOTHERAPIE

A - Anticorps précipitants

L'injection hebdomadaire d'extraits autologues de gliome fait en général apparaître des anticorps anti-antigène carcino-foetal détectables par les méthodes d'immunodiffusion en gel après la 2ème injection. Cependant, le prélèvement systématique des sérums après les injections de la 2ème et la 3ème semaine montre de très grandes différences. Les malades porteurs d'astrocytomes - peu antigéniques - s'immunisent mal et les anticorps ne sont détectables qu'à la 5ème ou 6ème semaine. Les malades porteurs de glioblastomes malins s'immunisent le mieux, mais certains malades, pour des raisons inexpliquées, s'immunisent peu malgré la répétition des injections.

Le dosage des anticorps anti - A.C.F.G. peut être effectué en immuno-diffusion à l'aide de dilutions des sérums : c'est une méthode semi-quantitative.

Voici à titre indicatif quelques résultats de dosage après la 2ème injection.

OBSERVATION	HISTOLOGIE	TAUX
23	Glioblastome multiforme	1/2
33	Glioblastome multiforme	1
30	Glioblastome isomorphe grade 4	1
31	Glioblastome isomorphe grade 4	1
16	Astrocytome	0
41	Astrocytome	0

TABLEAU XVI

Taux des anticorps précipitants après la 2ème injection.

Une étude longitudinale de l'immunisation a pu être effectuée pour 2 malades porteurs de glioblastomes isomorphes de grade 4 . Les résultats en sont consignés dans la figure n° 16 . La courbe montre :

- 1) que l'on obtient des titres d'anticorps précipitants maximaux en fin d'immunisation, peu élevés dans l'absolu (1/8, 1/16).
- 2) que l'immunisation humorale disparaît rapidement lorsque les stimulations sont arrêtées.
Un mois après la fin de l'immunisation, il n'existe plus d'anticorps détectables, malgré la persistance d'une induration granulomateuse au niveau des points d'injection chez les malades.

FIGURE N° 16 : GLIOBLASTOMES : EVOLUTION DE L'IMMUNITE HUMORALE (précipitines) APRES L'IMMUNOTHERAPIE (2 CAS).



Les injections de rappel, que nous avons pratiquées, provoquent une réascension des taux d'anticorps, mais celle-ci n'est pas importante.

B - Anticorps cyto-toxiques (Présentation préliminaire)

Matériel et Méthodes

On utilise comme cellules-cibles des cellules gliomateuses en survie dans un milieu de culture. Les fragments de gliome obtenus à l'intervention sont dilacérés à l'aide de deux lames de verre dans une boîte de Pétri, puis passés à travers un filtre nylon. Des cellules isolées sont ainsi obtenues, sans besoin de recourir à une trypsinisation, puis mises en culture pendant un à deux jours et numérotées à la cellule de Thoma. L'expérience de cytotoxicité est identique à celle utilisée pour le dosage du sérum antilymphocytaire : le contact entre les cellules-cibles (2 gouttes d'une solution à 6 000 cellules/mm³) et le sérum (1 goutte) dure 25 minutes, en présence de complément de lapin. On compte le pourcentage de cellules lysées (Bleu trypan). Des contrôles sont effectués avec des sérums témoins et les lymphocytes du malade qui a fourni les cellules tumorales. Les sérums et les cellules utilisées, dans l'expérience qui suit, sont allogéniques.

L'expérience a consisté à faire réagir 5 auto-immun-sérums anti-glioblastome de malades considérés comme très immunisés (et des sérums témoins) sur les cellules gliomateuses et les lymphocytes d'un seul malade porteur d'un glioblastome grade 4 isomorphe. (Tableau XVII).

DILUTIONS	POURCENTAGE DE CELLULES LYSÉES PAR LES AUTO-IMMUN-SÉRUMS ANTIGLIOMATEUXES					% de CELLULES LYSÉES par les SÉRUMS TERTIAIRES		
	N° 1	2	3	4	5	N° 1	2	3
	Cellu- gliobl Lym.	CG LY	CG LY	CG LY	CG LY	CG LY	CG LY	CG LY
1/1	100% 30%	88% 40%	98% 26%	100% 34%	100% 41%	1% 7%	12% 6%	2% 6%
1/2	60 27	67 35	75 17	78 17	84 25	1 4	10 8	4 8
1/4	53 18	52 29	67 12	57 9	69 10	7 2	10 6	2 4
1/8	25 7	34 25	54 6	23 8	45 8	1 1	8 8	8 6
1/16	10 2	26 10	28 8	9 2	24 6	1 1	10 8	2 8
1/32	7 2	8 7	17 6	8 4	10 6	1 1	10 5	2 6
TITRE CYTO- TOXIQUE	1/8 1/4	1/16 1/8	1/32 1/4	1/8 1/2	1/16 1/2	0 0	0 0	0 0

TABLEAU XVII - CYTOTOXICITE D'AUTO-IMMUN-SÉRUMS ANTIGLIOMATEUXES POUR LES CELLULES GLIOMATEUSES.

- C.G. : Cellules gliomateuses
- L.Y. : Lymphocytes.

Avec les sérums purs de malades très immunisés (en particulier le sérum n° 1), on note une véritable désintégration des cellules gliomateuses, qui sont pulvérisées dans la cellule de Thoma.

Les titres déterminés sont évocateurs d'une réelle activité cyto-toxique : 1/8, 1/16, 1/32, 1/8, 1/16.

Cependant, cette activité cytotoxique évidente n'est pas totalement spécifique, puisqu'elle s'exerce aussi sur les lymphocytes du même malade. Néanmoins, les titres cyto-toxiques des sérums anti-gliome sont toujours moins importants, pour les lymphocytes que pour les cellules tumorales.

DISCUSSION

Ce phénomène de réactivité croisée entre cellule tumorales et lymphocytes est important :

Sur le plan théorique : il prouve que les lymphocytes et les cellules tumorales possèdent des antigènes communs.

Les anticorps véritablement anti-tumoraux correspondent à la différence entre le taux "anti-lymphocytaire" et le taux "anti-glioblastome".

Sur le plan pratique : ces expériences montrent que l'immunisation anti-tumorale du malade s'accompagne d'une immunisation contre ses propres lymphocytes, ce qui n'est certainement pas sans impact sur son immunité cellulaire et sur ses capacités de défense contre les cellules tumorales. Ce phénomène est à rapprocher de l'activité "bloquante" à l'égard des lymphocytes de sérums prélevés chez des malades dont la tumeur est en évolution (HELLSTRÖM, 1976). Cet auteur, utilisant comme cellules témoins des fibroblastes - et non des lymphocytes - n'a pas à notre connaissance testé le caractère anti-lymphocytaire de ses sérums.

II - IMMUNISATION SPONTANEE ANTI-GLIOME

Nous n'avons jamais réussi à mettre en évidence, avec la technique de cyto-toxicité (à contact court) et avec les techniques d'immuno-diffusion, d'auto-anticorps spontanés anti-gliome. Les sérums prélevés avant l'intervention s'avèrent tous négatifs.

Cela ne veut pas dire qu'il n'existe pas d'immunisation et que les méthodes telles que l'immunofluorescence, le dosage radio immunologique ou la méthode de cytotoxicité (à contact long en culture) d'HELLSTRÖM (1971) ne les mettraient pas en évidence.

Cela signifie que cette immunisation spontanée est faible et, partant, probablement de peu d'efficacité.

L'immunité cellulaire viendra d'ailleurs confirmer ce fait.

Sur le plan diagnostique : la détection de traces d'anticorps spécifiques réagissant avec l'antigène carcino-foetal, avant l'intervention pourrait être d'une grande utilité pour le diagnostic étiologique précoce d'une tumeur cérébrale ou d'une hypertension intra-cranienne. La méthode radio-immunologique est la technique la mieux adaptée à la recherche de telles quantités minimes.

CONCLUSIONS

- 1) - L'immunisation humorale anti-gliome spontanée est faible et probablement infinitésimale : l'absence de détection d'anticorps en immuno-diffusion permet de préjuger que le taux d'anticorps est inférieur à 5 à 10 µg/ml d'azote. Face à des masses tumorales considérables, il est clair que les anticorps, s'ils existent, ne peuvent être d'aucune efficacité réelle.
- 2) - L'immunisation humorale anti-gliome artificielle est importante et facilement détectable.

a) Les anticorps précipitants sont apparemment dirigés contre une seule molécule : l'antigène carcino-foetal.

Cette réaction n'est pas auto-entretenu. A l'instar des maladies auto-immunes expérimentales, la présence d'auto-anticorps ne survit pas à l'arrêt des injections immunisantes.

b) les anticorps cyto-toxiques peuvent être présents à un titre relativement élevé (1/32). Ils sont dirigés contre un antigène commun avec les lymphocytes et un antigène spécifiquement gliomateux. Les rapports entre cet antigène de surface et l'antigène carcino-foetal ne sont pas encore précisés.

Cette immunisation artificielle présente une indiscutable efficacité in vitro - destruction massive des cellules de glioblastome par des sérums de malades très immunisés - mais limite probablement sa portée in vivo par son caractère antilymphocytaire. Cette donnée peut expliquer les résultats moyens obtenus par l'immunothérapie effectuée avec des extraits bruts.

C H A P I T R E 12

IMMUNISATION CELLULAIRE CONTRE LES GLIOMES

Nous avons étudié l'immunité cellulaire chez les malades porteurs de gliome, avant immunisation et après immunisation, essentiellement sous la forme de l'hypersensibilité retardée cutanée.

Le rejet de greffe gliomateuse, reflétant exactement les défenses de l'organisme et ses modalités, a pu être envisagé.

Enfin, les processus d'infiltration cellulaire au niveau de la tumeur primitive ont été étudiés dans certaines observations anatomocliniques privilégiées.

°°

I - HYPERSENSIBILITE RETARDEE AUX GLIOMES

La recherche de l'hypersensibilité à un antigène par intradermoréaction (lecture quantitative) est le fondement de l'étude de l'immunité cellulaire. Les méthodes modernes d'étude de l'hypersensibilité retardée - test de transformation lymphocytaire et test d'immobilisation des macrophages - ont l'avantage de pouvoir être réalisées in vitro et de constituer une illustration des mécanismes de l'immunité cellulaire. Elles n'offrent pas, cependant, d'avantages considérables de sensibilité et de fidélité.

D'autre part, elles prennent de la valeur avec un antigène purifié et nous n'avons pas encore mis en évidence, à l'époque de ces recherches, l'antigène carcino-foetal. Enfin, l'allergie cutanée permet de connaître la situation actuelle de la réactivité immunologique intégrée in vivo.

MATERIEL ET METHODES

Pour se placer dans des conditions d'étude quantitative, nous avons rapidement délaissé nos premiers essais comportant des doses massives d'extrait soluble (12,5 mg de protéine-tumeur) pour utiliser des doses à la limite supérieure de ce qui est généralement admis comme correct en matière d'intradermo-réactions : 1,5 mg environ de protéine-tumeur.

Pour ne pas nous borner aux antigènes solubles, nous employons des extraits lyophilisés totaux de tumeurs ou de cultures de tissu.

L'intradermo-réaction est alors réalisée avec 0,10 ml d'une suspension dans de l'eau physiologique, comportant 2 mg de poids-sec-tumeur. Des lyophilisats témoins (cerveau normal, cellules fibroblastiques cultivées, méningiomes, etc...) sont utilisés aux mêmes doses.

La lecture se fait au pied à coulisse à la 24ème heure, 36ème heure et 48ème heure. Nous avons éliminé la mesure du diamètre de la zone d'induration, très imprécise, pour nous borner à la mesure du diamètre d'érythème.

La réaction est maximale à la 36ème heure et tous les chiffres correspondent à une lecture à cette date.

Une réaction est tenue pour positive lorsque l'érythème a un diamètre supérieur à 10 mm et qu'il s'accompagne d'induration.

Une intradermo-réaction de contrôle est pratiquée avec de la tuberculine purifiée à la dose de 0,1 µg.

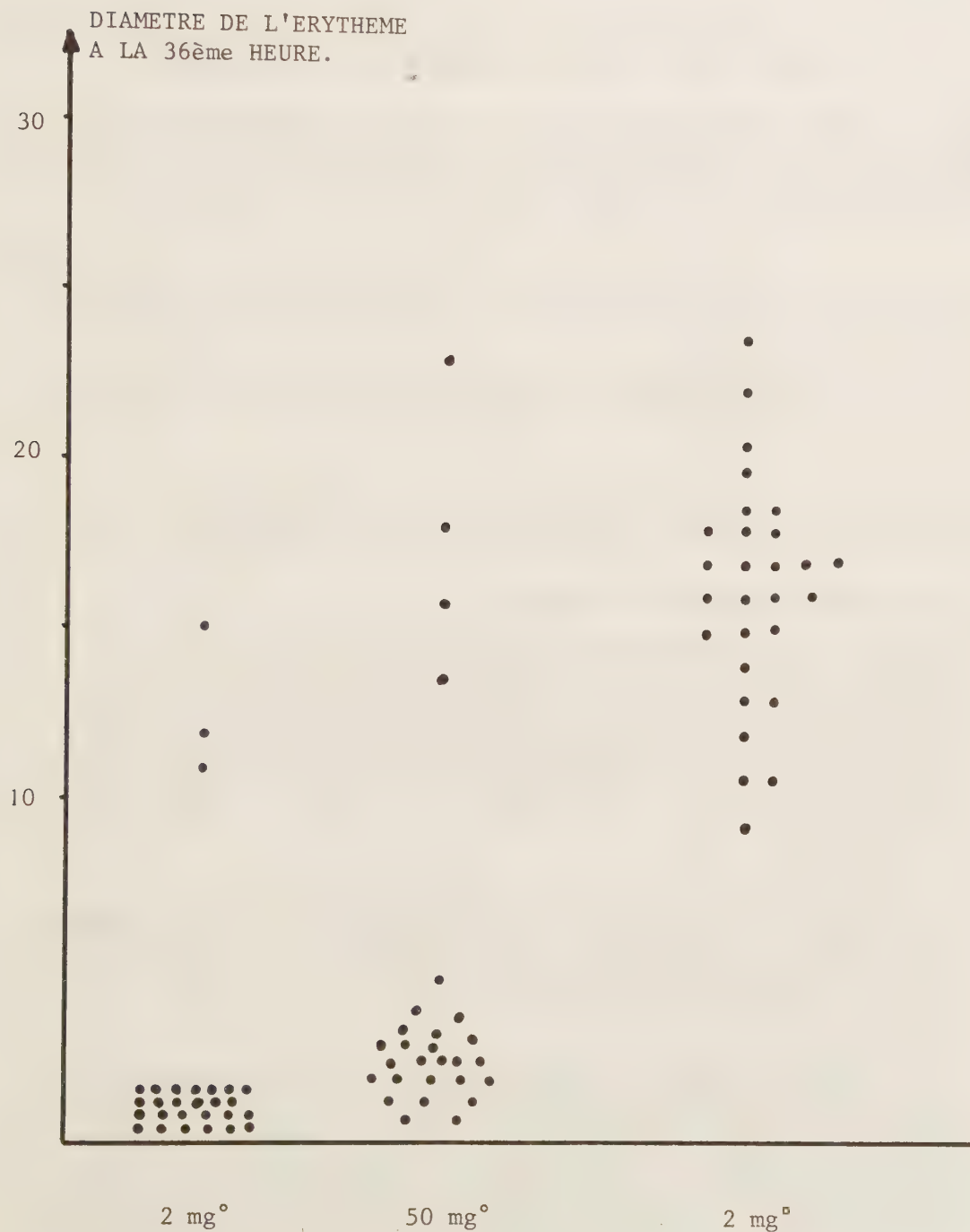
L'étude porte sur le lot homogène des 28 glioblastomes immunothérapés.

A - HYPERSENSIBILITE RETARDEE SPONTANEE AUX GLIOBLASTOMES

Avec 2 mg de tissu lyophilisé sec de glioblastome autologue, les intradermo-réactions pratiquées chez les malades porteurs de glioblastomes après leur intervention, mais avant immunisation sont rarement positives (3/28).

Ce chiffre est remarquablement proche de celui qu'a récemment trouvé Sterjernswärd (390) en transformation lymphocytaire, à l'aide de cellules vivantes autologues : 4/32. On peut donc admettre de façon solide que environ 10 % seulement des glioblastomes s'immunisent spontanément à leur tumeur en hypersensibilité retardée.

FIGURE N° 17 : GLIOBLASTOMES : APPARITION D'UNE HYPERSENSIBILITE RETARDEE AUX EXTRAITS AUTOLOGUES APRES IMMUNISATION (INTRADERMO-REACTIONS).



AVANT IMMUNISATION

APRES IMMUNISATION

• poids sec d'extrait total autologue lyophilisé

Avec de plus fortes doses, 10 à 50 mg de tissu lyophilisé, on fait apparaître une seule réaction positive supplémentaire, ce qui ne modifie nullement les données précédentes.

Ces immunisations spontanées ne sont pas forcément "naturelles" puisqu'il faut tenir compte des effractions vasculaires dues à l'intervention chirurgicale, dans nos expériences comme dans celles de STJERNSWÄRD.

Si l'on tient compte du fait que toutes nos intradermo-réactions à la tuberculine ont été positives (les enfants de notre statistique avaient été vaccinés B.C.G.), on peut avancer les 2 conclusions suivantes :

- 1) - Il n'existe pas dans la maladie glioblastomateuse de déficit de l'hypersensibilité retardée, du moins en début d'évolution.
- 2) - L'hypersensibilité retardée spontanée aux antigènes des glioblastomes est faible et rare.

B - HYPERSENSIBILITE RETARDEE AUX GLIOMES APRES IMMUNOTHERAPIE

1) Auto-immunité antigliome (fig. 17)

a) En fin d'immunothérapie, après 2 à 12 injections d'extraits autologues émulsionnés avec l'adjuvant type Freund complet, l'hypersensibilité retardée anti-glioblastome existe dans 100 % des cas (28/28). Avec 2 mg d'extrait sec, l'érythème atteint souvent 15 à 20 mm de diamètre à la 36ème heure et l'induration est toujours présente. A la 48ème heure, la réaction est légèrement moins importante, mais persiste. La réaction disparaît après la 72ème heure.

Il faut noter qu'il existe une hypersensibilité de type immédiat considérable aux extraits de glioblastome : on le sait, ce phénomène est dû aux anticorps circulants dont il confirme l'existence, mais n'a pas de caractère cellulaire.

b) Caractère durable de l'hypersensibilité anti-glioblastome. Les malades testés, soit dans un intervalle de 3 à 6 mois après l'immunothérapie, soit à l'occasion de récurrences, présentent des intradermo-réactions positives à leur gliome (lyophilisé et conservé). Les réactions sont moins "explosives" que celles qui suivent l'immunothérapie, mais sont souvent supérieures à 10 mm de diamètre. Nous n'avons jamais observé d'anergie spécifique ou non spécifique au cours de l'évolution.

2) Hypersensibilité aux autres gliomes

Comme dans nos résultats préliminaires (410), nous trouvons des réactions croisées entre gliomes.

a) L'antigène hypersensibilisant

Un malade immunisé avec son propre glioblastome présente une hypersensibilité retardée aux autres glioblastomes. Il réagit de façon moins intense aux astrocytomes, non significativement aux spongioblastomes, épendynomes et oligodendrogliomes ainsi qu'aux extraits de tissu cérébral adulte normal (tableau XVIII).

Depuis nos résultats préliminaires (410), nous avons pu mettre en évidence que les antigènes hypersensibilisants croisés détectés dans les glioblastomes existent de façon constante (100 % de résultats positifs) et qu'il n'est pas possible, dans ce domaine, de les séparer en "groupes" possédant ou ne possédant pas les antigènes.

A noter que les malades porteurs d'astrocytomes réagissent mieux, à dose égale de poids sec, aux glioblastomes qu'aux astrocytomes. D'où l'idée que les glioblastomes contiennent plus d'antigène hypersensibilisant que les astrocytomes.

Chez plusieurs malades très immunisés contre leurs propres glioblastomes, on trouve toujours les mêmes rapports d'intensité entre les intradermo-réactions aux divers extraits : l'extrait le plus hypersensibilisant l'est chez plusieurs malades, le moins hypersensibilisant l'est chez plusieurs malades. Ce phénomène est en faveur d'une immunité qualitativement très stéréotypée parmi les sujets auto-immunisés : donc d'une structure antigénique uniforme des glioblastomes.

b) L'antigène hypersensibilisant est un antigène cellulaire.

Cependant, ces protocoles ne sont pas suffisants pour démontrer que l'antigénicité hypersensibilisante croisée entre extraits est d'origine tumorale : les extraits contiennent des éléments figurés sanguins, des protéines sériques, etc...

Pour éliminer ces éléments nous avons utilisé des lyophilisats de cellules de glioblastomes cultivées en lignée continue.

On retrouve alors la réactivité des malades immunisés à l'égard de cellules de glioblastomes allogéniques et d'astrocytomes allogéniques (réactivité moindre), l'absence de réactivité à l'égard de cultures de sarcomes osseux ou de méningiome. L'antigène hypersensibilisant est donc bien un antigène tumoral. (tableau XIX).

MALADES		RESULTATS DES INTRADERMO REACTIONS°													
		EXTRAITS TUMORAUX BRUTS											CELLULES CULTIVEES		CERVEAU NORMAL
		GLIOBLASTOMES - ASTROCYTOMES											FIBROBL. TRANSF. v. ROUS	FIBRO- BLASTES NORMAUX	
		MULTIFORMES		ISOMORPHES GRADE 4				GRADE 1 et 2 15 40		AUTRES TUMEURS CEREBRALES					
		22	32	10	29	30	31								
GLIO - BLASTOMES	MULTIFORMES	Cas	22	32	10	29	30	31	+	+	-	+++	-	-	
		22	+++	+++	+	+	+	+	+	+	-	+++	-	-	
	ISOMORPHES	32	+++	+++	+	+	+	+	+	+	-	+++	-	-	
		10	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	
		29	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+++	-	-	
ASTROCY- TOMES	GRADE 4	30	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	
		31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	
	GRADES 1 et 2	15	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	
		40	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	

TABEAU XVIII : HYPERSENSIBILITES RETARDEES CROISEES DES MALADES PORTEURS DE GLIOBLASTOMES ET D'ASTROCYTOMES
AUTO-IMMUNISES.

° Doses : 2 mg lyophilisat sec
+++ : Diamètre de l'érythème > 22 mm
++ : Diamètre de l'érythème > 20 mm
+ : Diamètre de l'érythème > 10 mm

Malades (N° obser- vations)	HYPERSENSIBILITE AUX CELLULES CULTIVEES.°° (I.D.R.)						
	Glioblas- tome Grade 4	Glioblas- tome Grade 4	Méningio- me	Ostéosar- come humain	Cellules fibroblasti- ques embryon- naires trans- formées par le virus de ROUS	Même souche de cellules embryonnaires non transfor- mées	2ème souche de cellules embryon- naires humaines non transformées
4	++	++	-	-	++	+	-
7	+	+++	-	-	+++	-	-
8	++	++	±	-	+++	±	-
9	++	++	-	-	+	-	-
29	++	+++	±	-	+++	-	-
30	++	++	-	-	+	-	-

TABLEAU XIX : HYPERSENSIBILITES RETARDEES DES MALADES PORTEURS DE GLIOBLASTOMES AUTO-IMMUNISES
A L'EGARD DE CELLULES CULTIVEES EN LIGNEE CONTINUE IN VITRO° (Dose : 2mg lyophilisat sec).

- ° ± > 5mm d'érythème
- + > 10mm d'érythème
- ++ > 20mm d'érythème
- +++ > 22mm d'érythème

°. Résultats obtenus grâce à la collaboration du Dr FEBVRE, I.N.S.E.R.M. (Paris).

c) Antigène hypersensibilisant et antigène carcino-foétal.

Une série d'expériences a été pratiquée pour mettre en évidence la nature éventuellement foétale de l'antigène hypersensibilisant. Des intradermo-réactions ont été effectuées avec des lyophilisats de cerveau foetal humain et de cellules fibroblastiques humaines embryonnaires, aux doses habituelles.

Chez 6 malades fortement immunisés, porteur par ailleurs d'anticorps anti-antigène-carcino-foétal, une hypersensibilité anti-cerveau foétal est mise en évidence dans tous les cas. L'étude du diamètre de l'érythème, qui permet une approche semi-quantitative, montre que les malades sont un peu plus sensibilisés aux extraits de gliome, qu'aux extraits foétaux. Avant immunisation, nous n'avons pas trouvé d'hypersensibilité au cerveau foetal.

Malades porteurs de glioblastomes isomorphes auto-immunisés (N°)		4	7	8	9	29	30
DIAMETRE DE L'ERYTHEME (mm)	Extrait de glioblastome grade 4 isomorphe ^a _b	20	13	14	16	25	15
		18	12	14	15	22	14
	Extrait de cerveau foetal humain	15	10	12	13	20	12
	Fibroblastes humains embryonnaires en culture.	10	5	2	3	4	3

TABEAU XX

Ces résultats démontrent :

- 1) - qu'il existe un antigène hypersensibilisant commun aux glioblastomes et aux cerveaux foétaux.
- 2) - que cet antigène est moins abondant dans le cerveau foétal que dans les glioblastomes isomorphes de grade 4 .
- 3) - que cet antigène est spécifiquement du cerveau foétal.

Au total, l'antigène hypersensibilisant est l'antigène carcino foétal ou un antigène qui évolue très parallèlement à lui. La certitude de la coïncidence des 2 antigènes sera apportée par l'étude de l'hypersensibilité retardée avec l'antigène carcino foétal purifié.

d) Antigène hypersensibilisant, antigène carcino-foétal et antigène tumoral viral.

Les 6 malades ont été testés avec la lignée de cellules embryonnaires fibroblastiques utilisées dans l'expérience précédente, mais transformées par un virus oncogène à A.R.N., Le virus de ROUS (souche Bryan).

Malades porteurs de glioblastomes isomorphes, Grade 4 auto-immunisés (N°)		4	7	8	9	29	30
DIAMETRE DE L'ERYTHEME (mm)	Fibroblastes embryonnaires humains.	10	5	2	3	4	3
	Même souche de fibroblastes embryonnaires humains transformés par le virus de ROUS.	20	23	25	15	25	13

TABLEAU XXI

On constate alors l'existence de réactions d'hypersensibilité retardées intenses à ces cellules cancérisées par un agent viral. Or cette réaction n'existait pas chez les 6 malades *avant l'immunisation* et n'existe pas après l'immunisation avec les cellules non cancérisées par le virus. *L'apparition de l'hypersensibilité anti-glioblastome s'est donc doublée d'une hypersensibilité dirigée contre des antigènes tumoraux induits par un virus oncogène.*

Nous ne pouvons pas affirmer encore que cette hypersensibilité est spécifique du virus de ROUS car nous n'avons pu trouver d'autres cellules humaines transformées par d'autres virus oncogènes à titre de témoins. Mais elle est néanmoins extrêmement instructive sur les rapports entre antigènes carcino-embryonnaires et antigènes viraux.

DISCUSSION

- 1 - Sur le plan de l'immunité, l'hypersensibilité retardée anti-glioblastome s'oppose à la réaction humorale anti-glioblastome.

Alors que les anticorps disparaissent assez rapidement, les intradermo-réactions aux extraits de glioblastome restent positives. Cela signifie qu'un contingent de lymphocytes garde la mémoire des antigènes tumoraux et est capable à tout moment de réagir lorsqu'il entrent en contact avec le système immunitaire. Le rôle de la tumeur primitive dans l'entretien de cette immunité est possible, mais ne peut être démontré.

- 2 - Sur le plan de l'étude des antigènes tumoraux, l'hypersensibilité retardée corrobore et complète les résultats obtenus à l'aide des anticorps.

Ainsi sont confirmées par cette technique :

- l'existence d'un antigène de groupe glioblastome-astrocytome,
- la nature carcino-foetale de cet antigène de groupe.

Mais surtout est apportée la notion d'un rapport entre cet antigène de groupe et un antigène tumoral induit par un virus oncogène.

II - REJET DE GREFFE GLIOMATEUSE

a) Auto-immunité de transplantation spontanée

Une courte série de 7 malades ayant eu des autogreffes de glioblastomes isomorphes de grade 4, sous forme d'implants de 1 cm³ au niveau de la cuisse, au titre d'immunothérapie (hors protocole), constitue notre lot témoin : dans 5 cas sur 7, l'autogreffe a finalement pris^o, nécessitant une ablation secondaire. La pousse de la greffe s'effectue entre le 2ème et le 12ème mois : la présence d'une

- o Le lot est différent de celui présenté dans notre travail préliminaire (410) à la page 153 .

tumeur palpable au niveau de la cicatrice d'implant est presque toujours réalisée au 3ème mois. Si la tumeur n'est pas enlevée, il y a risque d'adénopathie (2 cas) : le glioblastome, hors du cerveau, se révèle lymphophile.

L'examen neuropathologique des greffes qui ont pris (cf fig 18) révèle macroscopiquement des tumeurs bien limitées, séparées des tissus musculaires et adipeux sous-cutanés, mais quelquefois adhérents à la peau. A la coupe, la tumeur est dure et charnue.

L'étude microscopique de telles greffes montre un glioblastome de grade identique à la tumeur primitive, comportant des pseudo-rosettes périnécrotiques, une forte vascularisation, mais une trame conjonctive beaucoup plus développée que dans la tumeur primitive. Aucune infiltration lymphocytaire n'a pu être mise en évidence, ni à la périphérie de la tumeur, ni au sein du parenchyme.

L'examen neuropathologique des adénopathies néoplasiques satellites d'autogreffes de glioblastome montre, microscopiquement la coexistence de cellules gliomateuses et de cellules lymphoïdes, sans réaction particulière à leur limite.

b) Auto-immunité de transplantation après immunothérapie

a) - Données quantitatives

15 malades ont subi une autogreffe et une immunothérapie active. 2 de ces 15 malades ont présenté des prises de leur autogreffe. Dans les 2 cas, l'I.D.R. pratiquée avec l'extrait total autologue était positive (> 10 mm). La première greffe a été cliniquement palpable au 3ème mois, la seconde s'est révélée au 7ème mois.

Malgré la courte série présentée comme témoin, il apparaît clairement que l'immunothérapie augmente très notablement la fréquence du rejet d'autogreffe. (75 % de rejets, contre 28 % sans immunothérapie).

b) - Données neuropathologiques

3 cas sont à distinguer :

- Autogreffes non rejetées, examinées précocement (type : observation n° 20 ; prélèvement au 4ème mois après la fin de l'immunothérapie). Elles présentent 2 caractères (fig.19) :

- 1) Il existe, à l'examen microscopique, des signes d'inflammation autour de l'autogreffe, elle-même limitée par une capsule conjonctive fibreuse : on note des infiltrats essentiellement lymphocytaires, de topographie souvent périvasculaire, à la limite de la tumeur. Il existe aussi quelques amas lymphocytaires intratumoraux, beaucoup plus rares.
- 2) La texture du parenchyme tumoral se modifie par rapport à la tumeur primitive. Un fort contingent de fibrose infiltre la tumeur (d'ailleurs dure à la coupe), tandis que les cellules prennent un aspect plus allongé et même quelquefois des structures pseudo-paliésadiques.

Au total, on peut admettre que les signes d'inflammation correspondent à une réaction immunitaire anti-tumorale faible.

- Autogreffes non rejetées, examinées tardivement (type : observation n° 26, prélèvement au 8ème mois après la fin de l'immunothérapie).

Leur aspect histologique ne comporte aucune trace d'infiltration lymphocytaire. On retrouve simplement la sclérose interstitielle discrète, précédemment décrite. (fig. 18).

- Autogreffes rejetées (type : observation n° 29, prélèvement au 7 - 8ème mois après immunothérapie)

On ne retrouve aucune trace du tissu glial, mais seulement une cicatrice fibreuse sous le derme.

c) - Interprétation des résultats

Sur les greffes non rejetées examinées précocement, on met en évidence de discrets signes d'infiltration lymphocytaire qui peuvent être considérés comme des manifestations de rejet de greffe, à minima. Cette immunité de greffe disparaît avec le temps, comme le prouve l'absence de réactions lors des prélèvements tardifs.

C - Corrélation entre l'immunité de greffe anti-glioblastome et l'hypersensibilité retardée anti-glioblastome.

- a) Valeur immunisante de l'autogreffe :

Fig. 18 - Observation n° 26

Absence de réaction lymphocytaire
au contact de l'autogreffe de glio-
blastome, dans le tissu sous-cutané
de la cuisse.



Fig. 19 - Observation n° 20

Réaction lymphocytaire au contact
d'une autogreffe dans le tissu
sous-cutané de la cuisse.



Cette valeur est faible : sur 7 malades autogreffés en vue du 1er protocole, 5 acquièrent une hypersensibilité entre le 18ème et le 30ème jour (cf supra, 1er protocole), d'intensité limitée.

	REJET DE GREFFE	INTRADERMO REAC- TION A L'EXTRAIT AUTOLOGUE
1	+	+ (10 mm)
2	+	+ (12 mm)
3	-	+ (10 mm)
4	-	+ (10 mm)
5	-	+ (8 mm)
6	-	-
7	-	-

Les résultats ci-dessus montrent l'imparfaite corrélation entre immunité de greffe et hypersensibilité retardée : on constate que des autogreffes se sont développées malgré l'hypersensibilité. Ainsi les autogreffes sont elles non seulement de piètres moyens d'établir une hypersensibilité anti-tumorale, mais encore de piètres moyens d'établir une immunité de greffe tumorale.

b) La comparaison du lot autogreffé précédent et du lot autogreffé-immuno thérapé permet d'établir la vraie corrélation entre hypersensibilité et immunité de greffe antiglioblastome. Aux 100 % d'intradermo-réactions positives correspondent 75 % de rejets de greffe dans le lot autogreffé-immunothérapie, . alors que l'autogreffe seule ne provoque que 70 % d'intra dermo-réactions positives et 28 % de rejets.

III - Réactions cellulaires au niveau de la tumeur primitive après immuno- thérapie.

1 - Présentation des cas :

7 observations neuropathologiques ont pu être réunies après immuno-
thérapie, dont 6 après immunothérapie active. 5 de ces cas
comportent d'évidentes réactions cellulaires, marquant une nette
différence avec la tumeur primitive. 2 de ces cas ne comportent
pas de réaction cellulaire et ont l'aspect de la tumeur primiti-
ve.

2 - Cinq cas avec réactions cellulaires :

- Observation N° 1

Avant immunothérapie - Examen histologique E 5.666. Gliome très
cellulaire, assez vascularisé, composé entièrement de cellules
allongées "spongioblastiques" avec quelques anisocaryoses, quel-
ques mitoses et de nombreuses figures astroblastiques. Le dia-
gnostic de glioblastome isomorphe doit être retenu. On ne note pas
d'infiltrations lymphocytaires.

Après immunothérapie adoptive - Prélèvement biopsique au 2ème mois
(après immunothérapie).

Macroscopiquement : à la réintervention, la tumeur est enserrée
dans une capsule fibro-conjonctivo-vasculaire d'environ 1 mm
d'épaisseur, séparable chirurgicalement du parenchyme cérébral
sain sur pratiquement toute sa surface par un plan de clivage
réel, mais très hémorragique. Une exérèse "endocapsulaire" du
tissu tumoral peut être réalisée, après quoi la capsule est elle-
même disséquée du tissu cérébral sain environnant.

A l'examen microscopique, examen histologique F 6.101 : la struc-
ture de la capsule est mise en évidence. Trois couches peuvent
être distinguées :

1). la périphérie est faite de tissu cérébral oedémateux,
présentant une importante gliose astrocytaire.

2). la couche moyenne est constituée par des vaisseaux dila-
tés, entourés d'infiltrats de cellules lymphocytaires et
plasmocytaires en "manchons".

Fig.20 - Observation n°1, après immunothérapie
(Gr : X63). Coupe de la capsule péricitumorale.
De l'extérieur vers l'intérieur.

- 1- Périphérie de la capsule faite d'un tissu oedémateux et gliosé.
- 2- Couche conjonctivo-vasculaire avec des infiltrats lympho-plasmocytaires péri-vasculaires en manchons.
- 3- Contact des cellules lymphoïdes avec le tissu tumoral du glioblastome.



Fig. 21 - Observation n°1, après immunothérapie.
Réaction lympho-plasmocytaire au contact de la
tumeur. Noter l'aspect lobulé du tissu tumoral
en regard de la réaction, évoquant son attaque,
par le processus inflammatoire.



3). la couche de contact entre la réaction inflammatoire et les cellules gliomateuses. Au contact direct de la capsule, les cellules gliales sont souvent pycnotiques, mais il existe de nombreuses zones où des cellules gliomateuses parfaitement vitales coexistent avec des cellules immunitaires.

Par endroits, il existe de vastes plages de nécrose tumorale au contact de la capsule.

La réaction cellulaire n'est pas seulement périphérique. A partir de la capsule s'invaginent des bourgeons vasculo-inflammatoires qui s'enfoncent dans l'épaisseur de la tumeur.

Cependant, en plein centre de cette tumeur, l'infiltration par des cellules lymphocytaires et plasmocytaires, en dehors des manchons périvasculaires, est pratiquement absente.

° °

DISCUSSION DU CAS N° 1

Nous avons postulé, à titre préliminaire, que cette réaction cellulaire massive était en rapport avec l'introduction des lymphocytes du canal thoracique au niveau de la tumeur. Nous avons retenu le caractère immunologique de cette réaction non seulement, parce qu'elle se rapproche des tableaux de rejet d'organes transplantés comme le rein ou le coeur chez l'homme, mais aussi parce qu'elle reproduit les rejets faibles observés par SCHEINBERG chez la souris (957) et enfin les réactions cellulaires de l'encéphalomyélite allergique expérimentale. Par analogie avec cette dernière affection, nous avons jugé légitime de faire de cette observation la première "encéphalo-tumorite allergique expérimentale" humaine (409).

Depuis la mise en évidence de l'antigène carcino-foetal, les présomptions pour une telle origine immunologique prennent du poids, comme en témoignent les observations suivantes.

Observation N° 22

Avant immunothérapie - Examen histologique F. 6 356. Glioblastome multiforme, largement nécrosé et hémorragique, très vascularisé, avec d'innombrables atypies, mitoses et monstruosités nucléaires. Aucune trace de sclérose ni d'infiltration lymphocytaire.

Après immunothérapie active : prélèvement au 5ème mois après la fin de l'immunothérapie.

Macroscopiquement : A l'intervention, la tumeur a l'aspect d'un bloc pierreux et bien limité, alors qu'elle était molle et infiltrante à la première intervention. L'excérèse peut être pratiquée à la manière d'un méningiome, en recherchant un plan de clivage autour de la tumeur. Comme dans le cas précédent, le clivage est très hémorragique. En profondeur, la tumeur est plus molle. Au contact de la corne ventriculaire, la tumeur est à nouveau dure.

A la coupe, la tumeur montre son caractère très dense et compact, nacré, peu hémorragique, surtout aux deux pôles correspondant aux régions proches des ventricules et des espaces sous-arachnoïdiens. Entre les deux, la tumeur est plus molle.

Microscopiquement (examen histologique G. 7 467). Les masses compactes correspondent à une sclérose conjonctive dense, véritablement tendiniforme, sans aucune trace de tumeur. La région intermédiaire (entre les deux pôles) est constituée par des îlots gliomateux cloisonnés par des travées scléreuses pseudo-sarcomateuses. A la périphérie de cette région existe une réaction inflammatoire très peu intense, avec quelques éléments lymphocytaires périvasculaires.

DISCUSSION DU CAS N° 22

Cette réaction peut être considérée comme une capsule conjonctivo-vasculaire - telle qu'elle a été décrite dans l'observation précédente - qui a fini par étouffer la tumeur à ses deux pôles et qui l'enserme dans un réseau conjonctif dense au niveau des régions où elle a été la moins efficace. La persistance de la tumeur, les signes discrets d'inflammation actuelle sont les signes d'une faible réactivité immunologique au moment de l'intervention. Néanmoins, l'évolution vers la sclérose massive est l'évolution classique des rejets immunologiques et de l'encéphalomyélite allergique expérimentale : elle est le témoin d'une réaction immunologique passée exceptionnellement importante.

D'autre part, la masse de cellules tumorales perdues dans la sclérose étant faible au 10ème mois après la 1ère intervention, elle témoigne du caractère objectivement anti-tumoral, thérapeutique, de la réaction immunologique.

- Observation N° 24

Avant immunothérapie - Examen histologique F 6 338. Tumeur gliale formée d'astrocytes volumineux assez réguliers avec vascularisation importante, vastes zones de nécrose et rosettes périnécrotiques : Glioblastome isomorphe de grade 4.

Après immunothérapie active - Prélèvement au 6ème mois après la fin de l'immunothérapie. (Examen G. 7 452).

Macroscopiquement - La tumeur n'est pas modifiée : elle a la consistance et l'aspect habituel des glioblastomes. Il n'existe ni capsule, ni plan de clivage.

Microscopiquement - les fragments examinés comportent des îlots de lymphocytes et de plasmocytes avec une grande majorité de ces dernières cellules, quelquefois centrés sur les vaisseaux. Il existe des traînées d'infiltration plasmocytaire au sein même du parenchyme tumoral. Les cellules gliomateuses au contact des cellules immunitaires ne paraissent pas présenter de signe de lyse, en techniques habituelles.

DISCUSSION DU CAS N° 24

Il s'agit essentiellement d'une plasmocytose infiltrative de la tumeur sans réaction scléreuse actuelle.

On ne peut que retenir la nature immunologique des réactions cellulaires, qui ne sont pas très intenses.

- Observation N° 20

Avant immunothérapie - Examen histologique F 6 657. Glioblastome isomorphe de grade 4 sans signes particuliers.

Après immunothérapie active - Prélèvement autopsique au 4ème mois après la fin de l'immunothérapie.

Macroscopiquement, il n'existe pas de limitation particulière de la tumeur, qui apparaît infiltrante. On note une nécrose complète de toute la partie profonde de la tumeur.

Microscopiquement (cf lames : F 7149), mis à part la vaste zone de nécrose, la structure de la tumeur n'est pas modifiée. On note seulement, dans les régions d'invasion, des infiltrats lymphocytaires. Les infiltrats lymphocytaires sont retrouvés dans le parenchyme sain contigu.

DISCUSSION DU CAS N° 20

Le fait particulier ici, est la continuation limitée de l'inflammation dans la substance blanche cérébrale saine, évoquant l'encéphalite. Les réactions immunitaires sont faibles.

- Observation hors protocole (Décès par cause intercurrente)

Avant immunothérapie - Examen histologique F 7 145. Tumeur gliale très cellulaire et massivement nécrosée, très hypervascularisée : glioblastome grade 4 isomorphe. Pas de signes particuliers.

Après immunothérapie active - Prélèvement autopsique à la 3ème semaine après la fin de l'immunothérapie. (Examen autopsique G 7 306).

Macroscopiquement, image de glioblastome circonscrit à la façon des métastases avec plan de clivage et capsulation discontinue. Le parenchyme tumoral n'apparaît pas lui-même rémanié.

Microscopiquement, on retrouve une paroi fibro-inflammatoire discontinue entre le parenchyme tumoral et le cerveau sain, avec des infiltras lymphocytaires en manchon.

3 - Deux observations sans réactions cellulaires après immunothérapie.

- Observation N° 29

Avant immunothérapie (Examen histologique F. 6095). Glioblastome isomorphe

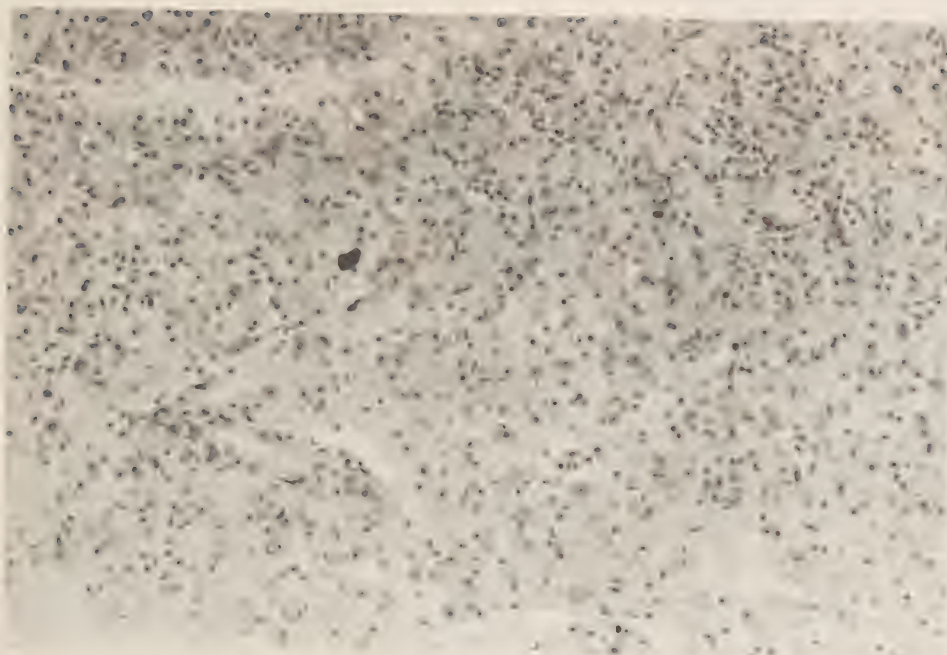


AVANT



APRES

Fig. 22 : observation n° 22, avant et après immunothérapie. 5 mois après la fin de l'immunothérapie, le glioblastome persiste, mais est étouffé par d'épaisses travées scléreuses. Le prélèvement a été fait dans une partie intermédiaire, entre deux pôles tumoraux macroscopiquement blanchâtres et durs, dont l'analyse histologique a montré la structure fibreuse tendiniforme, sans aucun vestige glioblastomateux.



AVANT



APRÈS

Fig. 23 - Observation n° 24, avant et après immunothérapie. Noter l'apparition d'infiltrats plasmocytaires, de disposition souvent périvasculaire.

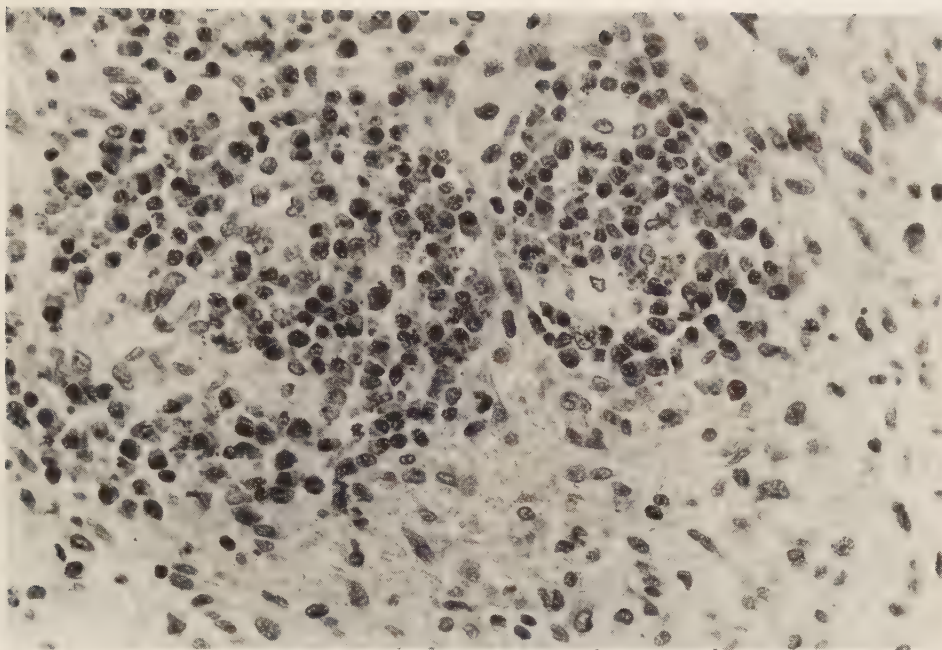


Fig. 24 - Observation n° 24 (fort grossissement).

Infiltrat plasmocytaire au sein du parenchyme tumoral. On n'observe pratiquement pas de cellule ayant l'aspect du petit lymphocyte.

de grade 4, sans caractères particuliers.

Après immunothérapie active. Prélèvement autopsique au 7ème-8ème mois, après la fin de l'immunothérapie.

Macroscopiquement : énorme récidence temporo-occipitale gauche, nécrotico-hémorragique, infiltrante, sans aucune limitation visible à l'oeil nu.

Microscopiquement (Examen histologique : cf lames F 6095), il n'existe aucun caractère inflammatoire particulier : pas d'infiltration lymphoplasmocytaire.

- Observation n° 26

Avant immunothérapie (Examen histologique F. 6 095). Glioblastome isomorphe de grade 4 sans caractères particuliers.

Après immunothérapie active. Prélèvement autopsique au 18 ème mois après la fin de l'immunothérapie (Examen G. 7 980).

Macroscopiquement, la cicatrice opératoire frontale est rétractée, atrophique et indurée, mais il existe un nodule tumoral accolé à la dure-mère. A la coupe, il existe une grosse récidence nécrotico-hémorragique infiltrante, non limitée, qui franchit le corps calleux dans sa partie inféro-interne.

Microscopiquement, l'aspect est celui d'une récidence de glioblastome tout à fait banale, sans caractères inflammatoires particuliers.

4 - DISCUSSION : Réactions cellulaires spontanées et provoquées dans les glioblastomes.

Les 5 premières observations histologiques montrent un même type de réaction cellulaire, consistant en infiltration périphérique, plus rarement intraparenchymateuse, de la tumeur par des lymphocytes et des plasmocytes, dont l'évolution se fait clairement vers la sclérose dans 2 observations.

a) Qualitativement, ce type de réaction est classique dans les glioblastomes.

Une telle infiltration périvasculaire a été notée dans les astrocytomes malins par I. BERTRAND et H. MANNEN (31). On doit à RIDLEY et CAVANAGH (344) une étude systématique de cette infiltration lymphocytaire des gliomes, portant sur 87 astrocytomes, dont 77 de grade 3

et 4, c'est à dire assimilables à des glioblastomes selon nos critères. Dans 35 % des glioblastomes, ces auteurs retrouvent une infiltration lymphocytaire indiscutable ; dans 30 % des glioblastomes, une infiltration légère. Enfin 35 % des glioblastomes ne présentent aucun signe inflammatoire.

Les images retenues comme infiltrations lymphocytaires certaines consistent en manchons périvasculaires périphériques, comportant 2 à 6 couches lymphocytaires et en infiltrations intraparenchymateuses beaucoup plus rares (3 cas/77). La présence de plasmocytes est également rare (2 cas/77).

Tous ces aspects se retrouvent dans nos observations, lesquels n'en diffèrent nullement qualitativement.

b) Aspect quantitatif des réactions cellulaires provoquées par l'immunothérapie.

La différence fondamentale entre la longue série de RIDLEY et CAVANAGH et la nôtre est que, globalement une infiltration lymphocytaire nette est trouvée dans 35 % de ses cas, alors que nous la trouvons dans 5/7 de nos cas, (soit 70 %).

La deuxième différence, est que, dans aucun des cas spontanés publiés, il n'existe de réactions aussi massives que celles de nos observations 1, 22, 24. Il n'est pas rare, en effet, de trouver dans ces cas des réactions périvasculaires dépassant 30 couches de cellules lymphocytaires ou plasmocytaires.

C'est dire que ces 3 observations apparaissent comme très particulières sur le plan quantitatif par rapport aux réactions spontanées, même les plus intenses.

c) Nature immunologique des réactions lymphocytaires aux gliomes.

L'origine immunologique des infiltrations lymphocytaires spontanées est clairement postulée par RIDLEY et CAVANAGH. Ils éliminent sur des arguments statistiques très valables, le rôle du traumatisme chirurgical, de la radiothérapie (que nous n'avons d'ailleurs pas tenu en compte dans nos analyses histologiques), enfin surtout des nécroses spontanées de la tumeur. Ils considèrent que ces réactions correspondent à une réaction immunologique de défense anti-tumorale de l'hôte.

Notons cependant que ces auteurs, qui ne connaissent pas l'existence d'antigènes dans les glioblastomes, s'avouent incapables de comprendre pourquoi les tumeurs de plus haute malignité, qui ont tué le malade en un temps court, sont celles qui comportent le plus d'infiltration lymphocytaire. Nous en donnerons une explication possible au chapitre des corrélations immuno-cliniques.

En fait, la mise en évidence de l'antigène carcino-foetal et de "l'antigène hypersensibilisant" des gliomes (probablement proche, voire confondu avec l'antigène carcino-foetal) fournit une explication satisfaisante à l'apparition de telles infiltrations immunologiques, particulièrement nettes chez les malades immunothérapés.

° ° °

En conclusion, il apparait :

- 1 - que des infiltrations lymphocytaires qualitativement comparables aux infiltrations spontanées sont notées au niveau des tumeurs traitées par immunothérapie.
- 2 - que ces réactions sont plus fréquentes et plus intenses que les réactions spontanées, dans les 6 ou 7 premiers mois qui suivent l'immunothérapie. Elles démontrent donc l'efficacité biologique de l'immunothérapie.
- 3 - que ces réactions ne sont pas auto-entretenuës. Passés les 7 premiers mois, les stigmates cellulaires de l'immunothérapie disparaissent.

° ° °

C H A P I T R E 13

CORRELATIONS IMMUNO-CLINIQUES

L'hypothèse de l'efficacité thérapeutique de l'immunothérapie s'est trouvée confirmée statistiquement. Néanmoins, ce traitement ne transforme pas totalement le pronostic des glioblastomes. Il convient donc de déterminer les phénomènes immunologiques qui sont en rapport avec les survies les plus prolongées.

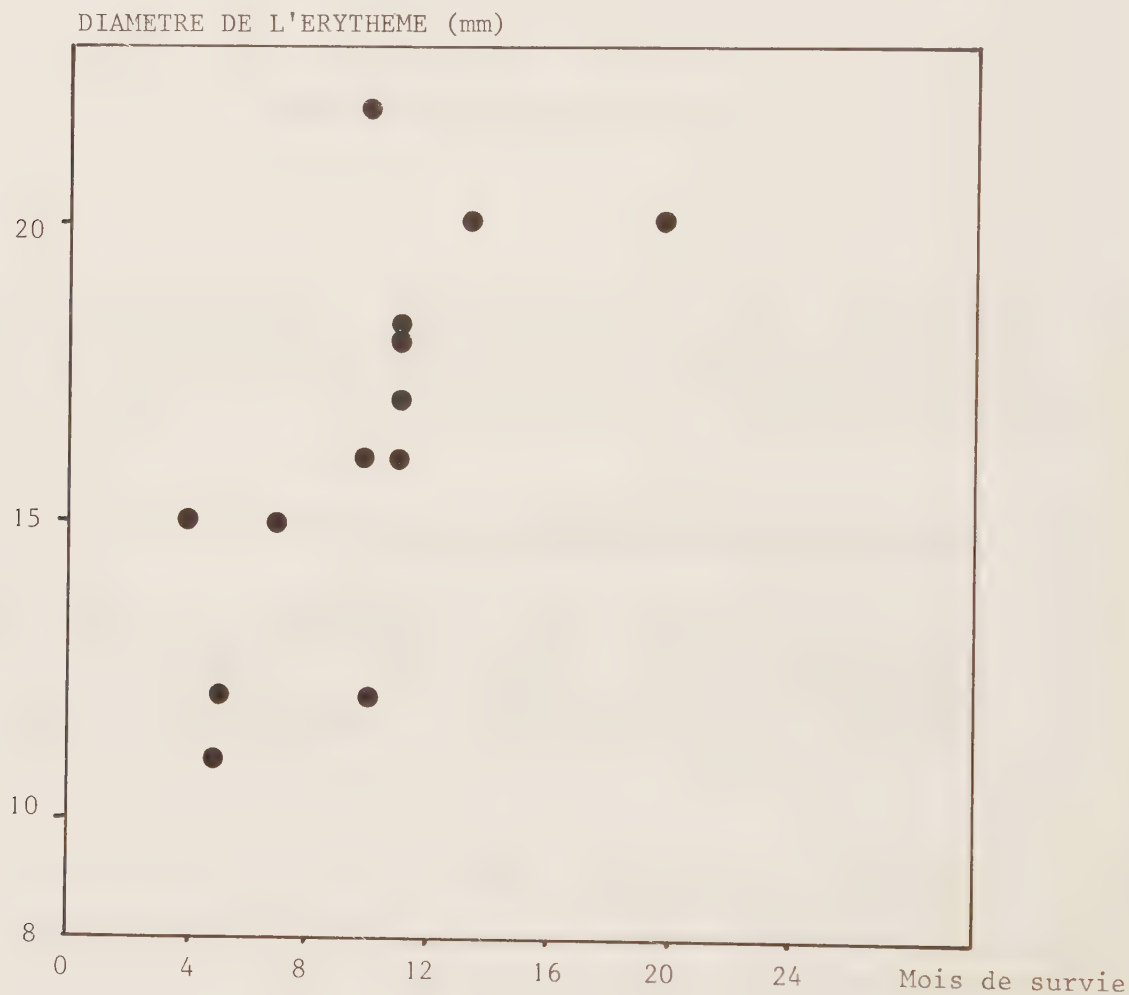
1 - Immunisation anti-glioblastome et pronostic

Pour apprécier l'impact réel de l'hypersensibilité autologue anti - glioblastome, il faut d'abord se reporter aux 10 cas ayant reçu une immunothérapie isolée. Le diamètre des intradermo-réactions à l'extrait autologue (2 mg) effectuées après l'immunothérapie est comparé à la durée de rémission et de survie.

OBSERVATIONS	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Diamètre de l'érythème I.D.R. (mm)	15	8	10	16	17	14	10	13	12	12
Rémission (mois)	6,5	6,5	6,5	4,5	7,5	8	4	6	2,5	2,5
Survie	7	7	>17	5	8	12	5	>14	2,5	3

Il n'est pas besoin de tracer la courbe de survie en fonction de l'hypersensibilité pour constater qu'il n'existe aucune corrélation solide. Tout au plus peut-on noter une tendance aux rémissions et survies plus longues chez les malades très immunisés (cas 7 et 9).

FIGURE N° 25 : GLIOBLASTOMES - LOT II : CORRELATION ENTRE L'HYPERSENSIBILITE RETARDEE (diamètre de l'érythème de la première intradermoréaction après la fin de l'immunothérapie)^o ET LA DUREE DE SURVIE^{oo}



- o Doses : 2 mg de lyophilisat sec de la tumeur autologue.
- oo Seules les survies définitives connues sont envisagées.

Cependant, des malades bien immunisés récidivent rapidement, quelquefois avec des intradermo-réactions autologues phlycténulaires.

Si l'on examine maintenant le lot des malades immunothérapés et radiothérapés, les résultats sont les suivants :

OBSERVATION	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
Diamètre érythème I.D.R. (mm)	15	15	12	22	17	18	20	20	16	11	16	18	16	23	16	17	12	15
Rémission (mois)	3	5	3	8	8	9	12	14	7,5	4	9	8,5	7	11	7	9	6	7
Survie (mois)	4	7	5	10	11	11	13,5	20	11	5	10	11	>12	>12	>12	>9	>10	7

Il apparaît immédiatement que la tendance précédente se confirme : les malades les mieux immunisés présentent des durées de rémission et de survie clairement plus longues que ceux qui sont mal immunisés. Ainsi les cas 22, 25, 26 et 32 qui présentaient des intradermo-réactions quasi-phlycténulaires, ont eu des rémissions et des survies indiscutablement plus longues. Un tracé de courbe est possible (fig. 25).

Fait intéressant : alors que les glioblastomes multiformes, tumeurs histologiquement les plus malignes, ont classiquement un pronostic péjoratif et qu'ils ont des résultats plutôt inférieurs à la moyenne dans nos 2 lots témoins (III et IV), ils sont bien placés (cas 22, 32, 34) dans le lot immunothérapé-radiothérapé et développent des hypersensibilités importantes (mis à part le cas 21).

DISCUSSION

Tous se passe comme si la radiothérapie permettait d'établir une corrélation positive entre l'hypersensibilité retardée anti-glioblastome et le pronostic. On peut donc proposer l'interprétation suivante, en fonction des

résultats déjà acquis :

- l'immunothérapie seule développe une action anti-tumorale statistiquement certaine, mais très limitée. La virulence de la tumeur est telle que l'hypersensibilité retardée anti-gliome est rapidement dépassée. Au total le pronostic dépend plus de la virulence propre de la tumeur que de l'intensité de l'immunité : la corrélation entre les 2 paramètres n'est donc pas évidente.

- la radiothérapie atténue la virulence de la tumeur et permet, comme nous l'avons montré, de franchir un certain seuil au dessus duquel l'immunothérapie est efficace. Dans ces conditions, le pronostic dépend plus de l'intensité de l'immunité anti-glioblastome que de la virulence du glioblastome : la corrélation s'établit clairement entre hypersensibilité et pronostic.

2 - Infiltration lympho-plasmocytaire et pronostic

Il est intéressant d'étudier, dans les observations anatomo-cliniques, les corrélations entre infiltration lympho-plasmocytaire, hypersensibilité retardée, date de prélèvement après la fin de l'immunothérapie et pronostic (rémissions).

IMMUNOTHERAPIE	OBSERVATION	Date de prélèvement après fin immunothérapie (mois)	Diamètre IDR après immunothérapie (mm)	Infiltration lympho-plasmocytaire	Rémission (mois)
Adoptive	1	2	10	++	3
	22 multiforme	5,5	19	+°	8
	24	6,5	18	++	9
Active	20	4,5	20	+	12
	26	18	22	0	14
	29	7,5	16	0	9

o Sclérose témoignant d'une inflammation passée.

Les données précédentes montrent une évidente corrélation entre l'infiltration lymphocytaire de la tumeur primitive et l'hypersensibilité. Mais cette corrélation disparaît après le 7ème - 8ème mois.

Par contre, la corrélation positive entre l'intensité de l'hypersensibilité retardée et le pronostic se poursuit au delà du 7ème-8ème mois.

DISCUSSION

Cette dissociation entre l'évolution de l'infiltration lympho-plasmocytaire et le pronostic est facilement explicable.

L'auto-immunité anti-glioblastome n'est pas auto-entretenu et s'efface vers le 7ème - 8ème mois : l'infiltration lympho-plasmocytaire disparaît alors. Néanmoins, le gain thérapeutique de l'immunothérapie a été acquis dans les stades précoces consécutifs à l'intervention et se retrouve dans le pronostic.

Ainsi, l'infiltration lymphoplasmocytaire ne se produit-elle que dans les premiers mois, dans nos séries immunothérapées comme dans les séries d'autopsies de RIDLEY et CAVANAGH (344). Une vue superficielle des choses laisserait penser que l'infiltration lymphoplasmocytaire est de mauvais pronostic. En fait, l'infiltration lymphoplasmocytaire a existé chez les glioblastomes à longue rémission et a disparu, exactement comme chez les animaux qui ont survécu à l'encéphalomyélite allergique expérimentale .

Dans les 2 cas, la persistance d'une intradermo-réaction positive aux antigènes immunisants est le témoin de l'activité immunitaire passée.

3 - Antigène carcino-foétal et pronostic

Nous avons acquis la notion (chapitre 10) que les glioblastomes multiformes sont les gliomes les plus riches en antigène carcino-foetal et, en général, que la quantité d'antigène carcino-foetal est proportionnelle au grade d'anaplasie.

Cette donnée explique les excellentes immunisations obtenues chez des glioblastomes multiformes, en particulier les cas 22, 32 et 34, avec des rémissions tout à fait remarquables pour des tumeurs aussi anaplasiques. Aussi proposons-nous d'expliquer le meilleur rendement de l'immunothérapie pour ces tumeurs par la plus grande concentration en antigène des extraits autologues injectés.

DISCUSSION

En l'absence d'immunothérapie, la série de RIDLEY et CAVANAGH (344) montre 2 phénomènes :

- l'infiltration lymphoplasmocytaire est maximale dans les prélèvements

autopsiques précoces, plus faible dans les prélèvements tardifs. L'infiltration lymphocytaire diminue fortement après le 6ème - 7ème mois. Cette première donnée est compatible avec nos conclusions précédentes sur la disparition de l'infiltration lymphocytaire avec le temps.

- l'infiltration lymphoplasmocytaire est maximale dans les gliomes les plus anaplasiques, ceux dont l'évolution est particulièrement courte et conduit précisément à ces prélèvements précoces.

Cette deuxième donnée ne peut s'expliquer que par l'antigénicité : les tumeurs les plus anaplasiques et les plus malignes présentent une forte infiltration lymphocytaire parce qu'elles sont les plus anti-géniques.

En l'absence d'immunothérapie, cette infiltration est dépassée par l'extrême virulence de la tumeur, comme le prouvent les courtes évolutions du groupe des gliomes infiltrés (344) et le mauvais pronostic habituel des glioblastomes multiformes. Le paradoxe est que les cellules les plus capables de déclencher une réaction immunologique (à cause de leur richesse en antigène) soient les moins capables d'y être sensibles (à cause de leur virulence).

Avec l'immunothérapie (et la radiothérapie) la virulence est d'une part atténuée, la réaction immunitaire fortement exagérée de l'autre, si bien que l'antigénicité apporte son bénéfice : d'où le pronostic paradoxalement amélioré des glioblastomes multiformes.

°°°

CONCLUSION

Les corrélations immuno-cliniques particulières - pour intéressantes qu'elles soient - ne doivent pas masquer la corrélation immuno-clinique fondamentale : à savoir que les groupes des malades immunothérapés (I et II), présentant une hypersensibilité retardée et des anticorps anti-glioblastomateux, ont un pronostic significativement meilleur que les groupes de malades non

immunisés (III et IV), où l'hypersensibilité retardée est pratiquement toujours absente et les anticorps anti-glioblastomateux absents.

Cette donnée essentielle permet d'attribuer à l'ensemble de l'immunisation - anticorps et immunité à médiation cellulaire - l'amélioration du pronostic des glioblastomes.

° °

SYNTHESE ET PERSPECTIVES

A l'issue des quatre chapitres précédents, le groupe glioblastome-astrocytome cérébral peut faire son entrée parmi les tumeurs humaines "privilégiées"- groupe lymphome de BURKITT - carcinome du nasopharynx, groupe des adénocarcinomes digestifs, groupe hépatome-tératome - dont l'immunologie commence à être connue. Bien plus, il prend place aux côtés des tumeurs expérimentales par plusieurs de ses caractères.

I - Sur le plan théorique : successivement ont été mis en évidence :

- 1 - un antigène capable de provoquer le rejet des autogreffes ("Tumor associated transplantation antigen").
- 2 - un antigène "hypersensibilisant" spécifique du groupe astrocytome-glioblastome, croisé avec un antigène hypersensibilisant du cerveau foetal. Cet antigène est croisé ou confondu avec le précédent car il contribue au rejet des autogreffes.
- 3 - un antigène membranaire capable de réagir avec des anticorps cytotoxiques.
- 4 - un antigène soluble lipo-protéique, l'antigène carcino-foetal, capable de réagir avec des anticorps précipitants.

Sans doute faut-il rassembler l'antigène de transplantation, "l'antigène hypersensibilisant" et l'antigène capable de réagir avec des anticorps cytotoxiques dans le cadre d'un même antigène membranaire, à opposer à l'antigène carcino-foetal, lui-même probablement cytoplasmique. Mais peut-être les 4 antigènes sont-ils confondus et ne constituent-ils qu'un seul antigène carcino-foetal disposé à la surface de la membrane et à l'intérieur de la cellule.

2 notions sont encore importantes :

- 1 - Ces (ou cet) antigènes ont une valeur vaccinnante et curative, en particulier l'antigène hypersensibilisant dont l'action est nettement en rapport avec l'amélioration du pronostic des glioblastomes.
- 2 - L'antigène hypersensibilisant est croisé avec un antigène néoplasique humain induit par un virus à A.R.N. (virus de ROUS). C'est dire combien les glioblastomes humains sont proches, au total, des tumeurs expérimentales virales, dont l'équipement antigénique est voisin, et en particulier des glioblastomes viraux expérimentaux induits précisément chez le hamster par le virus de ROUS.

° °

- II - Sur le plan pratique, le moment est proche où sera possible un diagnostic biologique des glioblastomes par le dosage de quantités minimes d'antigène carcino-foetal dans le sang, comme c'est actuellement le cas pour l'hépatome et les adéno-carcinomes coliques.

Peut-être mettra-t'on en évidence, plus tard, des antigènes spécifiques des différents types histologiques de gliome, permettant une classification immunologique des tumeurs cérébrales et le diagnostic précis de certaines formes de classement histologique difficile.

Enfin, les résultats obtenus dans les glioblastomes multifformes, riches en antigène carcino-foetal, permettent de préciser que la concentration en antigène utilisée pour les injections immunothérapiques est un paramètre fondamental.

On imagine, dans ces conditions, l'efficacité que pourrait atteindre une immunothérapie pratiquée avec un antigène purifié et concentré.

C O N C L U S I O N S

Notre double objectif a été de préciser l'immunologie des tumeurs cérébrales, encore mal connue, et d'appliquer à ces néo-formations une immunothérapie active.

1 - Une analyse de la littérature dans les domaines de l'immunologie des tumeurs et du système nerveux nous a d'abord permis de souligner les différences entre la situation immunologique des tumeurs cérébrales et des tumeurs systémiques. Le cerveau ayant le caractère d'un site immunologique privilégié, les tumeurs qui s'y développent bénéficient d'une tolérance certaine, sinon totale. En revanche, l'immunité peut agir au niveau du cerveau, si des effractions vasculaires ont permis la mise en contact d'antigènes cérébraux avec l'appareil immunitaire. C'est ce qui se passe dans les glioblastomes, les tumeurs les plus malignes. L'analogie avec les tumeurs d'autres territoires et les tumeurs expérimentales fait postuler l'existence d'antigènes dans les glioblastomes, avec une plus grande probabilité que dans les autres tumeurs cérébrales. Elle permet aussi d'envisager une immunothérapie post-chirurgicale.

2 - Un premier protocole, appliqué à 3 malades, comporte une auto-immunisation par autogreffe et le transfert de lymphocytes prélevés dans le canal thoracique du malade lui-même. L'obtention très nette dans un cas de réaction immunitaire au niveau de la tumeur primitive a constitué la première vérification de l'hypothèse de l'antigénicité des glioblastomes.

3 - Un deuxième protocole a été appliqué à 40 malades, dont 28 glioblastomes d'histologie homogène (grade 3 et 4), et comporte l'auto-immunisation des malades avec l'extrait de leur propre tumeur émulsionné avec un adjuvant de Freund complet. Le traitement est couplé (18 cas) ou non (10 cas) à la cobaltothérapie.

A) Sur le plan clinique, ces 2 groupes ont été respectivement comparés à un groupe de malades sans traitement post-chirurgical et à un groupe de malades avec une simple radiothérapie post-chirurgicale.

Les 65 malades de ces 4 groupes ont été tirés au hasard et constituent ainsi des lots randomisés.

L'analyse statistique des résultats montre une augmentation significative des durées moyennes de rémission et de survie des 2 lots immunothérapés par rapport à leurs lots témoins. Le lot immunothérapé et radiothérapé a une moyenne des durées de rémission et de survie doublées par rapport à celles du lot sans traitement post-chirurgical. L'immunothérapie seule a un effet comparable à celui de la cobaltothérapie.

Au total si l'effet thérapeutique du traitement immunologique n'est pas spectaculaire, il n'en est pas moins le reflet d'un effet biologique certain : l'immunothérapie crée une réaction immunitaire efficace cliniquement.

B) Sur le plan biologique

- 1) Un antigène commun à tous les glioblastomes a été mis en évidence. Il s'agit d'une alpha-lipo-protéine particulière, dont la caractéristique essentielle est d'être retrouvée dans le cerveau foetal. Il s'agit donc du 3ème exemple connu de molécule carcino-embryonnaire dans les cancers humains, avec l'alpha-foeto-protéine des hépatomes et l'antigène carcino-embryonnaire des tumeurs coliques de GOLD. Elle est dénommée "Antigène carcino-foetal glial" (A.C.F.G.).

Sur le plan théorique, la signification de la présence de l'A.C.F.G. est en faveur soit d'un retour global de la cellule glioblastomateuse à un mode métabolique embryonnaire, soit de la dérégulation élective d'une partie limitée du code génétique. D'autre part, les antigènes carcino-embryonnaires étant de plus en plus fréquemment mis en évidence dans les tumeurs expérimentales virales, l'hypothèse virale du glioblastome trouve ici un premier argument.

- 2) Les réactions immunitaires après immunothérapie ont été mises en évidence.

- Dans le domaine de l'immunité humorale, des anticorps cytotoxiques, mais surtout des anticorps précipitants ont été mis en évidence après la 2ème injection immunothérapique. Ils sont spécifiquement dirigés contre les glioblastomes et ne réagissent pas avec les autres tumeurs gliales, sauf les astrocytomes. Ils

disparaissent après la fin de l'immunisation. De tels anticorps ne sont pas détectables en l'absence d'immunisation artificielle.

- Dans le domaine de l'immunité cellulaire :

- . L'hypersensibilité cutanée, recherchée avec des doses adaptées et connues d'extraits de glioblastome, existe de façon spontanée (après l'intervention) dans 40 % des cas seulement. Après traitement, elle existe dans 100 % des cas. La réaction ressemble à la réaction tuberculinique, mais est maximale à la 36ème heure. Un malade immunisé réagit à tous les glioblastomes et les astrocytomes, mais ni aux autres tumeurs, ni aux extraits de cerveau normal. Par contre, il réagit à des extraits de tissus embryonnaires. L'antigène hypersensibilisant est donc l'antigène carcino-foetal, ou un antigène qui évolue parallèlement à lui. Le fait que cet antigène soit croisé avec un antigène néoplasique induit par un virus oncogène connu (virus de sarcome de ROUS) constitue un deuxième argument en faveur de l'origine virale des glioblastomes.
- . Le rejet d'autogreffe a pu être démontré chez les malades immunisés dans 75 % des cas.
- . Les réactions lympho-plasmocytaires au niveau de la tumeur primitive ont été démontrées. Elle ne sont pas spécifiques des malades immuno-thérapés, mais plus fréquentes et plus intenses que les réactions spontanées.

Au total s'ébauche l'explication de l'immunologie des glioblastomes : étrangers à l'organisme à cause de la présence d'un antigène (au moins) embryonnaire, ils sont capables de déclencher spontanément une auto-immunisation antitumorale, mais faible et peu fréquente. L'immunisation artificielle, essentiellement due à l'antigène carcino-foétal, provoque une défense réelle de l'organisme contre le glioblastome, limitée à cause de l'extrême virulence de celui-ci, mais nette dès que cette virulence est abaissée par la radiothérapie.

Notre travail ouvre la voie à quatre nouveaux types de recherche :

- la classification immunologique des tumeurs cérébrales,
- le diagnostic pré-opératoire des glioblastomes lorsque les méthodes fines permettront de doser l'A.C.F.G. dans le sang,
- l'immunothérapie avec un antigène purifié,
- la confirmation de l'étiologie virale des glioblastomes.

Le président de la thèse :

Pr. P.F. GIRARD

VU le Directeur de l'U.E.R.

vu et permis d'imprimer
LYON, le 3 décembre 1971

GRANGE BLANCHE

D. GERMAIN

Le 1er Vice Président,
Président du Comité de Coordination
Médicale,

R. TOURAINE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABELEV G.I.
Study of the antigenic structure of tumors.
Acta U.I.C.C. 1963, 19, 80.
- 2 - ABELEV G.I., ASSECRITOVA I.V., KRAEVSKY N.A., PEROVA S.D., PEREVOD-
CHIKOVA N.I.
Embryonal serum α globulin in cancer patients : diagnostic value.
Int. J. Cancer 1967, 2, 551.
- 3 - ALEXANDER P., CONNELL D.I., MIKULSKA Z.B.
Treatment of a murine leukemia with spleen cells or sera from allo-
genic mice immunized against the tumor.
Cancer Res. 1966, 26, 1508.
- 4 - ALEXANDER P., FAIRLEY G.H.
Cellular resistance to tumors.
Brit. Med. Bull. 1967, 23, 86.
- 5 - ALEXANDER P.
Immunotherapy of cancer : experiments with primary tumours and
syngeneic tumour grafts.
Prog. Exp. Tumor Res. 1968, 10, 22.
- 6 - ALLISON A.C.
Immune responses to Shope fibroma virus in adult and newborn rabbits.
J. Nat. Cancer Inst. 1966, 36, 869.
- 7 - AMIEL J.L.
Immunothérapie active non spécifique par le B.C.G. de la leucémie
virale E mâle G2, chez des receveurs isogéniques.
Rev. franç. Et. clin. biol. 1967, 12, 912.
- 8 - AMIEL J.L., BERARDET M.
Induction d'une insuffisance immunitaire chez la souris adulte par
l'utilisation d'un stimulant non spécifique des réactions immunitai-
res et d'une chimiothérapie immuno-dépressive.
Rev. franç. Et. clin. biol. 1969, 14, 912.

- 9 - ANDREVONT H.B.
Specificity of immunity elicited by mouse sarcoma 180.
Pub. Health Rep. 1933, 49, 1472.
- 10 - APTEKMAN P.M., LEWIS M.R., KING H.D.
A method of producing in induced albino rats a high percentage of immunity from tumors in their strain.
J. Immunol. 1946, 52, 77.
- 11 - APTEKMAN P.M., LEWIS M.R., KING H.D.
Tumor immunity induced in rats by subcutaneous injections of tumor extracts.
J. Immunol. 1949, 63, 435.
- 12 - APTEKMAN P.M., LEWIS M.R.
Evidence of resistance to tumor graft in early stage of induced oncolysis.
J. Immunol. 1951, 66, 361.
- 13 - ATANASIU P., ORTH G., DRAGONAS P.
Résistance antitumorale retardée chez le hamster immunisé peu après la naissance avec le virus polyome.
C.R. Acad. Sci. 1962, 254, 2250.
- 14 - ATKINSON J.B., MAHONET F.J., SCHWARTZ I.R., HESCH J.A.
Therapy of acute leukemia by whole-body irradiation and bone marrow transplantation from an identical twin.
Blood 1959, 14, 228.
- 15 - ATTIA M.A., WEISS D.W.
Immunology of spontaneous mammary carcinomas in mice.V.Acquired tumor resistance and enhancement in strain A mice infected with mammary tumor virus.
Cancer Res. 1966, 26, 1787.
- 16 - AXELROD D.
Communication au Congrès "Immunité et Cancer" de la Fondation Mérieux. Lyon 10-11 Mai 1971.
- 17 - BACH M.L., BACH F.H., JOO P.
Leukemia-associated antigens in the mixed leukocyte culture test.
Science. 1969, 166, 1520.
- 18 - BAILEY P., CUSHING H.
A classification of the tumors of the glioma group on a histogenetic basis, with a correlative study of prognosis.
Lippincott. Philadelphia, London, Montreal. 1926.

- 19 - BALDWIN R.W.
Immunity to transplanted tumour ; the effect of tumour extracts
on the growth of homologous tumours in the rats.
Brit. J. Cancer 1955, 9, 646.
- 20 - BALDWIN R.W.
Immunity to methylcholanthrene-induced tumours in inbred rats fol-
lowing atrophy and regression of the implanted tumours.
Brit. J. Cancer 1955, 9, 652.
- 21 - BALDWIN R.W., EMBLETON M.J.
Demonstration by colony inhibition methods of cellular and humoral
immune reactions to tumour-specific antigens associated with aminoazo-
dye-induced rat hepatomas.
Int. J. Cancer 1971, 7, 17.
- 22 - BARANSKA W., KOLDOVSKY P., KOPROWSKI H.
Antigenic study of unfertilized mouse eggs : cross reactivity with
SV 40 - induced antigens.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 1970, 67, 193.
- 23 - BARANSKA W., SAWICKI W., KOPROWSKI H.
Infection of mammalian unfertilized and fertilized ova with oncogenic
viruses.
Nature. 1971, 230, 591.
- 24 - BARNES D.W.H., CORP M.J., LOUTIT J.F., NEAL F.E.
Treatment of murine leukaemia with X-rays and homologous bone marrow.
Preliminary communication.
Brit. Med. J. 1956, 2, 626.
- 25 - BARRETT M.K.
Some immunogenetic influence upon transplanted tumors.
Cancer Res. 1952, 12, 535.
- 26 - BATTISTA A.F., BLOOM W., LOFFMAN M., FEIGIN I.
Autotransplantation of anaplastic astrocytoma into the subcutaneous
tissue of man.
Neurology 1961, 11, 977.
- 27 - BEKKUM (D.W.Van), VOS O.
Immunological aspects of homo and heterologous bone marrow transplan-
tation in irradiated animals.
J. Cell. Comp. Physiol. 1957, 50, 139.
- 28 - BERENBAUM M.C.
Effects of carcinogens on immune processes.
Brit. Med. Bull. 1964, 20, 159.

- 29 - BERG J.W.
Implantation and prognosis in breast cancer : search for host resistance.
Cancer 1959, 12, 714.
- 30 - BERG O., KALLEN B.
An "in vitro" gliotoxic effect of serum from animals with experimental allergic encephalomyelitis.
Acta Path. Microb. Scand. 1962, 54, 425.
- 31 - BERTRAND I., MANNEN H.
Etude des réactions vasculaires dans les astrocytomes.
Revue neurol. 1960, 102, 3.
- 32 - BIANCO A.R., GLYNN J.P., GOLDON A.
Immunity against isotransplants of Rauscher virus-induced leukemia.
Proc. Am. Ass. Cancer Res. 1964, 5, 5.
- 33 - BLACK M.M., OPLER S.R., SPEER F.D.
Survival in breast cancer cases in relation to structure of primary tumor and regional lymph nodes.
Surgery Gynec. Obstet. 1955, 100, 543.
- 34 - BLACK M.M., SPEER F.D.
Structural representation of tumor-host relationships in gastric carcinoma.
Surgery Gynec. Obstet. 1956, 102, 599.
- 35 - BLOCH K.J.
Heterogeneity in biologic functions of antibodies : implications for immunologic tumor enhancement.
Fed. Proc. 1965, 24, 1030.
- 36 - BLOOM W.H., CARSTAIRS K.C., CROMPTON M.R., Mc KISSOCK W.
Autologous glioma transplantation. Lancet 1960, 2, 77.
- 37 - BONNEAU H., PEYRONNEL J.C., FAVRE R., ROBERT-VAGUE D.
Essais de traitement auxiliaire de certains cancers humains par injection d'extraits tumoraux autologues irradiés au rayons ultra-violets.
Bull. Cancer 1970, 57, 69.
- 38 - BORNSTEIN M.B., APPEL S.H.
The application of tissue culture to the study of experimental "allergic" encephalomyelitis.I. Patterns of demyelination.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1961, 20, 141.
- 39 - BOUCHARD J.
Radiation therapy of tumors and diseases of the nervous system.
Lea and Febiger, Philadelphia, 1966.

- 40 - BRAUN R.V.
Possible association of embryonal antigens with several primary 3-methylcholanthrene-induced murine sarcomas.
Int. J. Cancer 1970, 6, 245.
- 41 - BREMBERG S., KLEIN E., STJERNSWÄRD J.
Effect of heterologous antilymphoid cell serum on tumor isografts and viral leukemogenesis.
Cancer Res. 1967, 27, 2113.
- 42 - BRNCIC D., HEOKER G., GASIC G.
Immunity in mice against leukemic cells of the same genetic constitution.
Acta U.I.C.C. 1952, 7, 761.
- 43 - BRUNSCHWIG A., SOUTHAM C.M., LEVIN A.G.
Host resistance to cancer. Clinical experiments by homotransplants, autotransplants and admixture of autologous leucocytes.
Ann. Surg. 1965, 162, 416.
- 44 - BUBENIK J., KOLDOVSKY P.
Factors influencing the induction of enhancement and resistance to methylcholanthrene-induced tumors in a syngenic system.
Folia Biol. (Prague) 1965, 11, 258.
- 45 - BUBENIK J., IVANY J., KOLDOVSKY P.
Participation of 7 S and 19 S antibodies in enhancement and resistance methylcholanthrene-induced tumours.
Folia Biol. (Prague) 1965, 11, 426.
- 46 - BUBENIK J., ADAMCOVA B., KOLDOVSKY P.
The dual effect of antibodies against sex-linked histocompatibility antigen.
Folia Biol. (Prague) 1966, 12, 11.
- 47 - BUBENIK J., PERLMAN P., HELMSTEIN K., MOBERGER G.
Immune response to urinary bladder tumors in man.
Int.J. Cancer 1970, 5, 39.
- 48 - BUBENIK J., PERLMAN P., HELMSTEIN K., MOBERGER G.
Cellular and humoral immune responses to human urinary bladder carcinomas.
Int. J. Cancer 1970, 5, 310.
- 49 - BURDICK K. H., HAWK W.A.
Vitiligo in a case of vaccinia virus-treated melanoma.
Cancer (Philad.) 1964, 17, 708.
- 50 - BURKITT D., HUTT M.S.R., WRIGHT D.H.
The African lymphoma.
Cancer (Philad.) 1965, 18, 399.

- 51 - BURKITT D.
African lymphoma. (Observation on response to vincristine sulphate therapy).
Cancer (Philad.) 1966, 19, 1131.
- 52 - BURMESTER B.R., PRICKETT C.O.
Immunity reaction obtained with a transmissible fowl tumor (Olson).
Cancer Res. 1944, 4, 364.
- 53 - BURMESTER B.R., BELDING T.C.
Immunity and cross-immunity obtained with several avian lymphoid tumor strains.
Am. J. Vet. Res. 1947, 8, 128.
- 54 - BURNET F.M.
Immunological recognition of self.
Science 1961, 133, 307.
- 55 - BURNET F.M.
Immunological factors in the process of carcinogenesis.
Brit. Med. Bull. 1964, 20, 154.
- 56 - BURTIN P., KLEIST (S. von), BUFF D.
Etude sur les antigènes foetaux humains. I - Etude immunoélectrophorétique des antigènes du serum foetal humain absents du sérum adulte.
Bull. soc. chim. biol. 1967, 49, 1389.
- 57 - BURTIN P.
Foetoprotéines et hépatomes.
Rev. franç. Et. clin. biol. 1969, 14, 553.
- 58 - BURTIN P.
Les protéines spécifiques des cancers humains.
Nouv. Rev. Fr. Hemat. 1970, 10, 335.
- 59 - BUSCH H., HNILICA L.S., CHIEN S.C., DAVIS J.R., TAYLOR C.W.
Isolation and purification of RP₂L, a nuclear protein fraction of the Walker 256 carcinoma.
Cancer Res. 1962, 22, 637.
- 60 - BUSCH E.
Indications for surgery in glioblastomas.
Proceeding of the Congress of Neurological surgeons. New-York 1961.
In : Clinical Neurosurgery, 1963, 9, 1.
- 61 - CAMBEILH C.
Aspects histologiques des ganglions lymphatiques satellites des épithéliomas. Signification pronostique. (A propos de l'étude de 420 observations et de l'analyse histologique de 4000 ganglions).
Thèse Bordeaux 1968, n° 110.

- 62 - CASO L.V.
The relation of the immune reaction to cancer.
Adv. Cancer Res. 1965, 9, 47.
- 63 - CASTELLANOS H., KETCHEL M.M., STURGIS S.H.
Inhibition of tumor growth in mice by sensitized rat lymph nodes.
Cancer Res. 1959, 19, 689.
- 64 - CHARD T.
Immunological enhancement by mouse isoantibodies : the importance of complement fixation.
Immunology 1968, 14, 583.
- 65 - CHARNEY J., MOORE D.H.,
Neutralization of murine mammary tumor virus by sera of women breast cancer.
Nature 1971, 229, 627.
- 66 - CHASE M.W.
In "Allergic encephalomyelitis" Kies M.W. and Alvord E.C. Jr. Ed., Thomas, Springfield 1959, p. 348.
- 67 - CHASE M.W.
Delayed-type hypersensitivity and the immunology of Hodgkin's disease, with a parallel examination of sarcoidosis.
Cancer Res. 1966, 26, 1097.
- 68 - CHASSAIGNE J.P.
Etude des modifications de la structure des ganglions lymphatiques au cours de l'homotransplantation cutanée expérimentale et des processus cancéreux.
Thèse Bordeaux 1960, n° 37.
- 69 - CHAUVERGNE J., BIRABEN J., LACHAPELLE A.P.
Etude de la cytémie cancéreuse par leucoconcentration.
Biol. méd. 1966, 55, 43.
- 70 - CHAUVERGNE J., MEUGE C., HOENI B., SIMON G.
Approche physiopathologique de la maladie de Hodgkin.
Bordeaux méd. 1969, 2, 2411.
- 71 - CHU E.H., STJERNSWÄRD J., CLIFFORD P., KLEIN G.
Reactivity of human lymphocytes against autochthonous and allogeneic normal and tumor cells in vitro.
J. Nat. Cancer Inst. 1967, 39, 595.

- 72 - CHURCHILL W.H., RAPP H.J., KRONMAN B.S., BORSOS T.
Detection of antigens of a new diethylnitrosamine-induced transplan-
table hepatoma by delayed hypersensitivity.
J. Nat. Cancer Inst. 1968, 41, 13.
- 73 - CINADER B., HALEY M.A., RIDER W.D.D., WARWICK H.
Immunotherapy of a patient with choriocarcinoma.
Canad. Med. Ass. J. 1961, 84, 306.
- 74 - CLIFFORD P.
Further studies in the treatment of Burkitt's lymphoma.
East African Med. J. 1966, 43, 179.
- 75 - COE J.E.
Immunologic competence of thoracic duct cells.
J. Exp. Med. 1966, 123, 267.
- 76 - COGGIN J.H., AMBROSE K.R., ANDERSON N.G.
Fetal antigen capable of inducing transplantation immunity against
SV 40 hamster tumor cells.
J. Immunol. 1970, 105, 524.
- 77 - CONDIE R.M., GOOD R.A.
Experimental allergic encephalomyelitis : its production, preven-
tion and pathology studied by light and electron microscopy.
In "The biology of myelin. IV - Progress in neurobiology"
Korey S.R. Ed., Hoerber and Harper, New-York 1959, p. 321.
- 78 - CONSTANS J.P., VEDRENNE C.
A propos des greffes tumorales. (Autogreffes de gliomes malins
transplantés). Communication présentée devant la société de neuro-
chirurgie de langue française. Paris, Décembre 1962.
- 79 - COOPERBAND S.R., BONDEVIK H., SCHMID K., MANNICK J.A.
Transformation of human lymphocytes : inhibition by homologous alpha-
globulin.
Science 1968, 159, 1243.
- 80 - COSBY M.I., NUTINI L.G., COOK E.S., SPERTI G.S.
Induction of resistance to an isologous tumour by ultra-violet
attenuated tumour cells.
Nature 1962, 195, 1111.
- 81 - CIEMBRONIEWICZ J.
Eosinophilic response in glioblastoma tissue culture after addition
of autologous lymphocytes.
Science, 1967, 157, 1054.

- 82 - CUNNINGHAM T.J., OLSON K.B., LAFFIN R., HORTON J., SULLIVAN J.
Treatment of advanced cancer with active immunization.
Cancer (Philad.) 1969, 24, 932.
- 83 - CURRIE G.A., BAGSHAW K.D.
The masking of antigens on trophoblast and cancer cells.
Lancet 1967, 1, 708.
- 84 - CUTLER S.J., BLACK M.M., MORK T., HARVEI S., FREEMAN C.
Further observations on prognostic factors in cancer of the female breast.
Cancer (Philad.) 1969, 24, 653.
- 85 - CZAJKOWSKI N.P., ROSENBLATT M., WOLF P.L., VAZQUEZ J.
A new method of active immunization to autologous human tumor tissue.
Lancet 1967, 2, 905.
- 86 - DAVID J.R., LAWRENCE H.S., THOMAS L.
Delayed hypersensitivity in vitro. II - Effect of sensitive cells and normal cells in presence of antigens.
J. Immunol. 1964, 93, 274.
- 87 - DAY E.D., LASSITER S., WOODHALL B., MAHALEY M.S.Jr.
The localization of radioantibodies in human tumors. I - Preliminary exploration.
Cancer Res. 1965, 25, 773.
- 88 - DAY E.D., LASSITER S., MAHALEY M.S. Jr.
The localization of radioantibodies in human brain tumors. III - Radioiodination of prepurified localizing antibody.
J. Nucl. Med. 1965, 6, 38.
- 89 - DEFENDI V., KOPROWSKI H.
Influence of adult lymphoid tissues on polyoma-induced tumours.
Nature 1959, 184, 1579.
- 90 - DEFENDI V.
Immunological studies with polyoma-induced tumours in hamster.
Acta U.I.C.C. 1963, 19, 115.
- 91 - DEFENDI V., GASIC G.
Surface mucopolysaccharides of polyoma virus transformed cells.
J. Cell. Comp. Physiol. 1963, 62, 23.
- 92 - DEFENDI V. LEHMAN J.M.
The nature of the hemorrhagic lesions induced by polyoma virus in hamsters.
Cancer Res. 1964, 24, 329.

- 93 - DEFENDI V., ROOSA R.A.
The role of thymus in carcinogenesis.
Wistar Inst. Sympos. Monogr. 1964, 2, 121.
- 94 - DEFENDI V., EPHRUSSI B., KOPROWSI H.
Expression of polyoma-induced cellular antigen(s) in hybrid cells.
Nature 1964, 203, 495.
- 95 - DEFENDI V., LEHMAN J.M.
Transformation of hamster embryo cells in vitro by polyoma virus :
morphological, karyological and transplantation characteristics.
J. Cell. Physiol. 1965, 66, 351.
- 96 - DEFENDI V., ROOSA R.A.
Effect of thymectomy on induction of tumors and on transplantability
of polyoma-induced.
Cancer Res. 1965, 25, 300.
- 97 - DEFENDI V.
Evidence for oncogenic properties of primary cultures.
Nat. Cancer Inst. Monogr. 1968, 29, 269.
- 98 - DELORME E.J., GOODWIN C.M., GOWING N.F.
Observations upon the behaviour of human tumor cells when inoculated
into the hamster cheek pouch using the Sanders- Shubik cheek
pouch system for direct observation.
Brit. J. Exp. Path. 1965, 46, 530.
- 99 - DELORME E.J.
A simple method for the accurate volumetric measurement of superficial
tumours.
Brit. J. Cancer 1965, 19, 336.
- 100 - DELORME E.J., ALEXANDER P.
Treatment of primary fibrosarcoma in rat with immune lymphocytes.
Lancet 1964, 2, 117.
- 101 - DONALDSON D.M., MITCHELL J.R.
Immunisation against Ehrlich's ascites carcinoma with X-irradiated
tumor cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959, 101, 204.
- 102 - DONIACH I., CROOKSTON J.H., COPE I.I.
Attempted treatment of a patient with choriocarcinoma by immunization
with her husband's cells.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth 1958, 65, 553.

- 103 - DORE J.F., MARHOLEV L., COLAS DE LA NOVE H., VASSAL (D. de), MOTTA E., HRSACK I., SEMAN G., MATHE G.
New antigens in human leukaemic cells and antibody in the serum of leukaemic patients.
Lancet 1967, 1, 1396.
- 104 - ELLIS J.T., KIDD J.G.
Inhibition of Brown-Pearce carcinoma by suspensions of lymph nodes and spleen from immune hosts.
Cancer Res. 1952, 12, 259.
- 105 - EPSTEIN M.A., ACHONG B.G. and BARR Y.M.
Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma.
Lancet 1964, 1, 702.
- 106 - EPSTEIN M.A., BARR Y.M.
Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt's malignant lymphoma.
Lancet 1964, 1, 252.
- 107 - EVANS C.A., GORMAN L.R., ITO Y., WEISER R.S.
Antitumor immunity in the Shope papilloma carcinoma complex of rabbits. I - Papilloma regression induced by homologous and antologous tissue vaccines.
J. Nat. Cancer Inst. 1962, 29, 277.
- 108 - EVANS C.A., GORMAN L.R., ITO Y., WEISER R.S.
Antitumor immunity in the Shope papilloma carcinoma complex of rabbits. II - Suppression of a transplanted carcinoma, VX7, by homologous papilloma vaccine.
J. Nat. Cancer Inst. 1962, 29, 287.
- 109 - EVERSON T.C., COLE W.H.
Spontaneous regression of cancer. Saunders Philadelphia, 1966.
- 110 - FALLS N.G., KIRSCHBAUM A.
Passive immunisation of mice in parabiosis against a transplanted lymphosarcoma.
Cancer Res. 1953, 13, 741.
- 111 - FARDON J.C., PRINCE J.E.
An attempt to induce resistance of an inbred strain of mice by legation of homologous tumor.
Cancer Res. 1953, 13, 9.
- 112 - FASS L., HERBERMAN R.B., ZIEGLER J., MORROW R.H.
Evaluation of the effect of remission plasma on untreated patients with Burkitt's lymphoma.
J. Nat. Cancer Inst. 1970, 44, 145.

- 113 - FASS L., HERBERMAN R.B., ZIEGLER J.L., KIRYABWIRE J.W.M.
Cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of malignant melanoma cells.
Lancet 1970, 1, 116.
- 114 - FEBVRE H., ZWINGHEDAU J., CONSTANS J.P.
Hétérogreffe de cellules embryonnaires humaines transformées par un filtrat acellulaire de culture de glioblastome.
C. R. Acad. Sci. D. (Paris) 1966, 262, 233.
- 115 - FEFER A., Mc COY J.L., GLYNN J.P.
Induction and regression of primary Moloney sarcoma virus induced tumors in mice.
Cancer Res. 1967, 27, 1626.
- 116 - FEFER A., Mc COY J.L., PERK K., GLYNN J.P.
Immunologic virologic and pathologic studies of regression of autochthonous Moloney sarcoma virus-induced tumors in mice.
Cancer Res. 1968, 28, 1577.
- 117 - FELDMAN M., YAFFE D.
Immunogenetic studies on X-rays irradiated mice treated with hematopoietic cells and grafted with tumor tissues.
J. Nat. Cancer Inst. 1959, 23, 109.
- 118 - FELDMAN M., GLOBERSON A., YAFFE D.
Immunological properties of chemically induced sarcomas.
Acta U.I.C.C. 1963, 19, 65.
- 119 - FIELD E.J.
Antilymphocytic serum in experimental allergic encephalomyelitis.
Brit. Med. J. 1969, 3, 758.
- 120 - FINNEY J.W., BYERS E.H., WILSON R.H.
Studies on tumor autoimmunity.
Cancer Res. 1960, 20, 351.
- 121 - FISCHER J.C., HAMMOND W.G.
Parabiotic transfer of tumor-specific immunity.
Cancer 1968, 21, 160.
- 122 - FISCHER S.B., PENEYLILLO S., PIZARRO O.A., HOECKER G.S.
Inmunidad antileucémica. II - Protección mediante tratamiento previo con células leucémicas mantenidas en soluciones salinas anisotónicas.
Biologica 1951, 10, 7.
- 123 - FLAX M.H.
The action of anti-Ehrlich ascites tumor antibody.
Cancer Res. 1956, 16, 774.

- 124 - FOLEY E.J.
Antigenic properties of methylcholanthrene induced tumors in mice of the strain of origin.
Cancer Res. 1953, 13, 835.
- 125 - FOLEY E.J.
Attempts to induce immunity against mammary adenocarcinoma in inbred mice.
Cancer Res. 1953, 13, 578.
- 126 - FRANKEL S.A., GERMAN W.J.
Glioblastoma multiforme : review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods and treatment.
J. Neurosurg. 1958, 15, 489.
- 127 - FREUND J., STEIN E.R., PISANI T.M.
Iso-allergic encephalomyelitis and radiculitis in guinea-pigs after one injection of brain and mycobacteria water oil emulsion.
J. Immunol. 1947, 57, 179.
- 128 - FRIDMAN W.H., KOURILSKY F.M.
Stimulation of lymphocytes by autologous leukaemic cells in acute leukemia.
Nature, 1969, 224, 277.
- 129 - FRIEND G.
Immunological relationships of a filterable agent causing leukemia in adult mice. I - The neutralisation of infectivity by specific antiserum.
J. Exp. Med. 1952, 109, 217.
- 130 - GASIC G., BRNCIC D., HOECKER G.
Experiments on antileukemia immunity and some considerations on natural and induced antitumoral defense.
Leukemia abstracts 1956, 4, 113.
- 131 - GERSHON R.K., CARTER R.L.
On correlating the growth of transplanted tumours with the immune response of the host.
Transplantation 1968, 6, 487.
- 132 - GHOSE T.
The mechanism of host-resistance growth. I - Induced resistance in Wistar rats to the growth of Yoshida ascites sarcoma. Indian J. Med. Sci. 1962, 16, 691.
- 133 - GINSBURG H.
Graft versus host reaction in tissue culture. I Lysis of monolayers of embryo mouse cells from strains differing in the H2 histocompatibility locus by rat lymphocytes sensitized in vitro.
Immunology 1968, 14, 621.

- 134 - GIOK S.P., SCHOOT H.C.M.
Metastasizing primary cerebral tumor.
J. Neuropath. Exp. Neurol 1959, 18, 575.
- 135 - GOBERSON A., FELDMAN M.
Antigenic specificity of benzopyrene induced sarcomas.
J. Nat. Cancer Inst. 1964, 32, 1229.
- 136 - GOLD P., FREEDMAN O.
Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system.
J. Exp. Med. 1965, 122, 467.
- 137 - GOLD P.
Circulating antibodies against carcinoembryonic antigens of the human digestive system.
Cancer, 1967, 20, 1663.
- 138 - GOLDEFER A.
Induced resistance in inbred homozygous rats to a lymphosarcoma autogenous to the strain.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1945, 59, 104.
- 139 - GOLDEFER A.
Discussion tissue transplantation conference.
J. Nat. Cancer Inst. 1953, 14, 720.
- 140 - GOLDIN A., HUMPHREYS S.R.
Studies of immunity in mice surviving systemic leukemia L 1210.
J. Nat. Cancer Inst. 1960, 24, 283.
- 141 - GOLDIN A., HUMPHREYS S.R., CHAPMAN G.O., CHIRIGOS M.A., VENDITTI J.M.
Immunity of mice surviving leukaemia (L 1210) to antifolic resistant variants of the disease. Nature 1960, 185, 219.
- 142 - GORER P.A., O'GORMAN P.
Cytotoxic activity of isoantibodies in mice.
Transplantation Bull. 1956, 3, 142.
- 143 - GORER P.A.
Some recent work on tumor immunity.
Adv. Cancer Res. 1956, 4, 149.
- 144 - GRACE J.T., KONAO T.
Investigation of host resistance in cancer patients.
Ann. Surg. 1958, 148, 633.
- 145 - GRACE S.T.Jr., PERESE D.M., METZGAR R.S., SASABE T., HOLRIDGE B.
Tumor autograft responses in patients with glioblastoma multiforme.
J. Neurosurg. 1961, 18, 159.

- 146 - GRACE J.T.
Clinical aspects of immunity in untreated patients.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964, 114, 736.
- 147 - GRAHAM J.B., GRAHAM R.M.
Autogenous vaccine in cancer patients.
Surg. Gynec. Obstet. 1962, 114, 1.
- 148 - GRANGER G.A., WEISER R.S.
Homograft target cells : specific destruction in vitro by contact interaction with immune macrophages.
Science 1964, 145, 1427.
- 149 - GRANGER G.A., WEISER R.S.
Homograft target cells : contact destruction in vitro by immune macrophages.
Science 1966, 151, 97.
- 150 - GRANGER G.A., KOLB W.P.
Lymphocyte in vitro cytotoxicity : mechanisms of immune and non-immune small lymphocyte mediated target cell destruction.
J. Immunol. 1968, 101, 111.
- 151 - GREENE H.S.N., ARNOLD H.
The homologous and heterologous transplantation of brain tumors.
J. Neurosurg. 1945, 2, 315.
- 152 - GREENE H.S.N.
Transplantation of tumors to brains of heterologous species.
Cancer Res. 1951, 11, 529.
- 153 - GREENE H.S.N.
Heterotransplantation of tumors.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, 69, 818.
- 154 - GROSS L.
The importance of dosage in the intradermal immunisation against transplantable neoplasms.
Cancer Res. 1943, 3, 770.
- 155 - GROSS L.
Intradermal immunisation of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line.
Cancer Res. 1943, 3, 326.
- 156 - GUERIN M.
Recherches expérimentales sur les leucémies et les tumeurs du système réticulo-endothélial.
Rev. Hémat. 1947, 2, 13.

- 157 - GUYER R.J., CROWTHER D.
Active immunotherapy in treatment of acute leukaemia.
Brit. Med. J. 1969, 4, 406.
- 158 - HABEL K.
Resistance of polyoma virus immune animals to transplanted polyoma tumors.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1961, 106, 722.
- 159 - HABEL K.
Polyoma tumor antigen in cells transformed "in vitro" by polyoma virus.
Virology 1962, 18, 553.
- 160 - HACKETT E., BEECH M.
Immunological treatment of a case of choriocarcinoma.
Brit. Med. J. 1961, 2, 1123.
- 161 - HADDOW A., ALEXANDER P.
An immunological method of increasing the sensitivity of primary sarcomas to local irradiation with X-rays.
Lancet 1964, 1, 452.
- 162 - HADDOW A.
Immunology of the cancer cell : tumor-specific antigens.
Brit. Med. Bull. 1965, 21, 133.
- 163 - HADFIELD G.
The dormant cancer cell.
Brit. Med. J. 1954, 2, 607.
- 164 - HALPERN B.N., BIOZZI G., STIFFEL G.
Action de l'extrait microbien Wxb 3148 sur l'évolution des tumeurs expérimentales dans : "Rôle du S.R.E. dans l'immunité antibactérienne et antitumorale".
C. N. R.S. Ed. Paris 1963, p. 221.
- 165 - HAMLIN I.M.E.
Possible host resistance in carcinoma of the breast : a histological study.
Brit. J. Cancer 1968, 22, 383.
- 166 - HARE J.D.
Transplant immunity to polyoma virus-induced tumor cells. IV - A polyoma strain defective in transplant antigen induction.
Virology 1967, 31, 625.

- 167 - HELLSTRÖM K.E.
Differential behaviour of transplanted mouse lymphoma lines in genetically compatible homozygous and F1 hybrid mice.
Nature 1963, 199, 614.
- 168 - HELLSTRÖM I.
Distinction between the effects of antiviral anticellular polyoma antibodies on polyoma tumors cells.
Nature 1965, 208, 652.
- 169 - HELLSTRÖM I., SJÖGREN H.O.
Demonstration of H2 isoantigens and polyoma specific tumor antigens by measuring colony formation in vitro.
Exp. Cell. Res. 1965, 40, 212.
- 170 - HELLSTRÖM K.E., MÖLLER G.
Progress in Allergy. P. Kallos and B.H.Waksman (eds), Karger 1965, 9, 158.
- 171 - HELLSTRÖM I.
A colony inhibition (C.I.) technique for demonstration of tumor cell destruction by lymphoid cells in vitro.
Int. J. Cancer 1967, 2, 65.
- 172 - HELLSTRÖM K.E., HELLSTRÖM I.
Allogeneic inhibition of transplanted tumor cells.
Prog. Exp. Tumor Res. 1967, 9, 40.
- 173 - HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., PIERCE G.E., BILL A.H.
Demonstration of cell-bound and humoral immunity against neuroblastoma cells.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. 1968, 60, 1231.
- 174 - HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., PIERCE G.E., YANG J.P.S.
Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms.
Nature 1968, 220, 1352.
- 175 - HELLSTRÖM K.E., HELLSTRÖM I.
Cellular Immunity against tumor antigens.
Adv. Cancer Res. 1969, 12, 167.
- 176 - HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., EVANS C.A., HEPPNER G.H., PIERCE G.E., YANG J.P.S.
Serum-mediated protection of neoplastic cells from inhibition by lymphocytes immune to their tumor-specific antigens.
Proc. Acad. Sci. U.S. 1969, 62, 362.

- 177 - HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., BILL A.H., PIERCE G.E., YANG J.P.S.
Studies on cellular immunity to human neuroblastoma cells.
Int J. Cancer 1970, 6, 172 -
- 178 - HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E.
Colony inhibition studies on blocking and non-blocking serum effects
on cellular immunity to Moloney sarcomas.
Int. J. Cancer 1970, 5, 195.
- 179 - HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., SHEPARD T.H.
Cell mediated immunity against antigens common to human colonic
carcinomas and fetal gut epithelioma.
Int. J. Cancer 1970, 6, 346.
- 180 - HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., PIERCE G.E., YANG J.P.S.
Cellular immunity to colon carcinomas in man. In "Carcinomas of
colon and antecedent epithelium", W.J. Burdette, C.C. Thomas
Ed. Springfield 1970, p. 176.
- 181 - HELLSTRÖM I., HELLSTRÖM K.E., SJÖGREN H.O., WARNER G.A.
Demonstration of cell-mediated immunity to human neoplasms of various
histological types.
Int J. Cancer 1971, 7, 1.
- 182 - HELM F., KLEIN E., TRAENKLE H.L., RIVERA P.
Studies on the local administration of 2, 3, 5, trioethylene. I -
4 - benzoquinone (Trenimon) to epitheliomas.
J. Invest. Dermat. 1965, 45, 152.
- 183 - HENLE W.
Evidence for viruses in acute leukemia and Burkitt's tumor. Presen-
ted at Symposium on clinical aspects of acute leukemia and Burkitt's
tumor.
American Cancer Society, Boston, September 20, 1967.
- 184 - HEPPNER G.H., PIERCE G.E.
In vitro demonstration of tumor-specific antigens in spontaneous
mammary tumors of mice.
Int. J. Cancer 1969, 4, 212.
- 185 - HIRSCH H.M., BITTNER J.J., COBE H., IVERSEN I.
Can the inbred mouse be immunized against its own tumor.
Cancer Res. 1958, 18, 212.
- 186 - HIRZFELD L., HALBER W.
Untersuchungen über Verwandtschaftsreactionen zwischen Embryonal-
und Krebsgewebe. I - Rattenembryonen und Menschentumoren, Z.
Immunitaetforsch, 1932, 75, 193.

- 187 - HOERNI B., SEKIGUCHI M.
L'approche de l'immunothérapie des cancers. I - L'antigénicité des cancers. II - Bilan des essais expérimentaux et cliniques.
Revue franç. Et. clin. biol. 1966, 11, 130, 468.
- 188 - HOERNI B.
Etude des réactions ganglionnaires après administration intralymphatique d'antigène chez le lapin. Approche expérimentale du granulome de la maladie de Hodgkin.
Thèse Bordeaux 1968, n° 127.
- 189 - HOERNI B., LEGRAND E., CHAUVERGNE J.
Les réticulopathies animales de type hodgkinien. Leur intérêt pour l'étude de la maladie humaine.
Bull. Cancer 1970, 57, 37.
- 190 - HOERNI B., SIMON G.
L'immunothérapie des cancers humains. I - Base de l'immunothérapie des cancers.
Livrets méd. 1970, 2, 561.
- 191 - HOERNI B., SIMON G.
L'immunothérapie des cancers humains. II - Bilan des essais cliniques.
Livrets méd. 1971, 3, 23.
- 192 - HOLM G., PERLMANN P., WERNER B.
Phytohemagglutinin-induced cytotoxic action of normal lymphoid cells on cells in tissue culture.
Nature 1964, 203, 841.
- 193 - HORN K.H.
Experimental studies on induced tumor resistance.
Acta U.I.C.C. 1962, 18, 80.
- 194 - HSU T.C.
Reduction of transplantability of Novikoff hepatoma cells grown "in vitro" and the consequent protecting effect to the host against their malignant progenitor.
J. Nat. Cancer Inst. 1960, 25, 927.
- 195 - HUEBNER R.J., ROWE W.P., TURNER H.C., LANE W.T.
Specific adenovirus complement-fixing antigens in virus free hamster and rat tumors.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 1963, 50, 379.
- 196 - HUEBNER R.J.
Communication présentée au Congrès "Immunité et Cancer" de la Fondation Mérieux. 10 - 11 Mai 1971 - LYON.

- 197 - HUGHES L.E., LYTTON B.
Antigenic properties of human tumors : delayed cutaneous hypersensitivity reactions.
Brit. Med. J. 1964, 1, 209.
- 198 - ILBERY P.L.T., KOLLER P.C., LOUTIT J.F.
Immunological characteristics of radiation chimeras.
J. Nat. Cancer Inst. 1958, 20, 1051.
- 199 - ISOJIMA S., GRAHAM R.M., GRAHAM J.B.
Effect of active immunization on development of mammary tumors in C 3 H (JAX) mice.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1958, 2, 310.
- 200 - IVERSEN H.G., HJOST G.H.
The influence of corticoid steroids on the frequency of spleen metastases in patients with breast cancer.
Acta Pathol. Microb. Scand. 1958, 44, 205.
- 201 - JELSMA R.J., BUCY P.C.
Glioblastoma multiforme. Its treatment and some factors of effecting survival.
Arch. Neurol. 1969, 20, 161.
- 202 - JUTILA S.W., WEISER R.S., EVANS C.A.
Immunization of the A/Jax mouse with irradiated cells of its indigenous tumor sarcoma.
Nature 1962, 195, 301.
- 203 - KALISS N.
Regression or survival of tumor homografts in mice pretreated with injections of lyophilized tissues.
Cancer Res. 1952, 12, 379.
- 204 - KALISS N.
Immunological enhancement of tumor homograft in mice : review.
Cancer Res. 1958, 18, 992.
- 205 - KARUSH F., EISEN H.N.
A theory of delayed hypersensitivity.
Science 1962, 136, 1032.
- 206 - KERNOHAN J.W., MABON R.F., SVIEN H.J., ADSON A.W.
Simplified classification of gliomas.
In : Proc. Mayo Clin. 1949, 24, 71.
- 207 - KERNOHAN J.W., SAYRE G.P.
Tumors of the central nervous system. Armed Forces.
Inst. Pathology, Washington, 1952.

- 208 - KIDD J.G., TOOLAN H.W.
Effect of "sensitized" lymphocytes on transplanted cancer cells.
Fed. Proc. 1950, 9, 385.
- 209 - KIES M.W., ALVORD E.C.
Allergic encephalomyelitis.
Thomas, Springfield, 1959.
- 210 - KLEIN G., SJÖGREN H.O., KLEIN E., HELLSTRÖM K.E.
Demonstration of resistance against methylcholanthrene-induced sarcomas in the primary autochthonous host.
Cancer Res. 1960, 20, 1561.
- 211 - KLEIN E., SJÖGREN H.O.
Humoral and cellular factors in homograft and isograft immunity against sarcoma cells.
Cancer Res. 1960, 20, 452.
- 212 - KLEIN G., SJÖGREN H.O., KLEIN E.
Demonstration of host resistance against isotransplantation of lymphomas induced by the Gross agent.
Cancer Res. 1962, 22, 955.
- 213 - KLEIN G., SJÖGREN H.O., KLEIN E.
Demonstration of host resistance against sarcomas induced by implantation of cellophane films in isologous (syngeneic) recipients.
Cancer Res. 1963, 23, 84.
- 214 - KLEIN E., KLEIN G.
Antigenic properties of lymphomas induced by the Moloney agent.
J. Nat. Cancer Inst. 1964, 32, 547.
- 215 - KLEIN G.
Tumor antigens.
Ann. Rev. Microbiol. 1966, 20, 223.
- 216 - KLEIN G., KLEIN E., HAUGHTON G.
Variation of antigenic characteristics between different mouse lymphomas induced by the Moloney virus.
J. Nat. Cancer Inst. 1966, 36, 607.
- 217 - KLEIN G., CLIFFORD P., KLEIN E., STJERNSWÄRD J.
Search for tumor specific immune reactions in Burkitt lymphoma patients by the membrane immunofluorescence reaction.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 1966, 55, 1628.
- 218 - KLEIN G., KLEIN E., CLIFFORD P.
Search for host defenses in Burkitt lymphoma : membrane immunofluorescence tests on biopsies and tissue culture lines.
Cancer Res. 1967, 27, 2510.

- 219 - KLEIN G., CLIFFORD P., KLEIN E., SMITH R.T., MINOWADA J.,
KOURILSKY F.M., BURCHENAL J.H.
Membrane immunofluorescence reactions of Burkitt lymphoma cells from
biopsy specimens and tissue cultures.
J. Nat. Cancer Inst. 1967, 39, 1027.
- 220 - KLEIN G., KLEIN E., CLIFFORD P.
Host defenses in leukemia and Burkitt's tumor.
Cancer, Philad. 1968, 21, 587.
- 221 - KLEIN G.
Tumor specific transplantation antigens : G.H.A. Clowes memorial
lecture.
Cancer Res. 1968, 28, 625.
- 222 - KLEIST (S. von), BURTIN P.
Mise en évidence dans les tumeurs coliques humaines d'antigènes non
présents dans la muqueuse colique de l'adulte normal.
C.R. Acad. Sc., D, 1966, 263, 1543.
- 223 - KLEIST (S von), BURTIN P.
Isolation of a fetal antigen from human colonic tumors.
Cancer Res. 1969, 29, 1961.
- 224 - KOIKE A., MOORE G.E., MENDOZA C.B. Jr, WAINE A.C.
Heterologous, homologous and autologous transplantation of human
tumors.
Lancet 1963, 16, 1065.
- 225 - KOLB W.P., GRANGER G.A.
Lymphocyte in vitro cytotoxicity : characterization of human lympho-
toxin.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 1968, 61, 1250.
- 226 - KOLDOVSKY P.
Specific tumour immunity and its use in the immunotherapy of experi-
mental tumours.
Acta U.I.C.C. 1962, 18, 87.
- 227 - KOLDOVSKY P.
Combined surgical removal and specific immunotherapy of experimen-
tal tumours.
Folia Biol. (Prague) 1962, 8, 90.
- 228 - KOLDOVSKY P., SVOBODA J.
Cross-reaction between benzopyrene induced tumours in rats and mice.
Folia Biol. (Prague) 1963, 9, 233.

- 229 - KOLDOVSKY P.
Dangers and limitations of the immunological treatment of cancer.
Lancet, 1966, 1, 654.
- 230 - KOPROWSKI H., FERNANDES M.V.
Autosensitization reaction "in vitro". Contactual agglutination of sensitized lymph node cells in brain tissue culture accompanied by destruction of glial elements.
J. Exp. Med. 1962, 116, 467.
- 231 - KORITSCHONER R., SCHWEINBURG F.
Klinische und experimentelle Beobachtungen über Lähmungen nach Wutschutzimpfung.
Z.F. Immunitaetsforsch u. exper. Therap. Jena, 1925, 42, 217.
- 232 - KORNGUTH S.E., THOMPSON H.G. Jr.
Stimulation of lymph node protein synthesis by a basic protein from brain.
Arch. Biochem. Biophys, 1964, 105, 308.
- 233 - KURNIG N.B., MONTANO A., GERDES J.C., FEDER B.
Preliminary observations on the treatment of post-irradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow.
Ann. Int. Med. 1958, 49, 973.
- 234 - LACOUR F., NAHON E., VERGER C.
Résistance à la transplantation tumorale induite par les ribosomes.
C.R. Acad. Sci. 1963, 257, 2357.
- 235 - LA PAVA (S. de), NIGOGOSYAN G., PICKREN J.W.
Fatal glomerulonephritis after receiving horse anti-human cancer serum. Report of three cases.
Arch. Intern. Med. 1962, 109, 391.
- 236 - LATARJET R., ENNUYER A.
Un traitement complémentaire de la maladie de Hodgkin par extrait tumoral irradié (Expérimentation et essais cliniques).
Bull. Cancer 1969, 56, 221.
- 237 - LAW L.W., ROWE W.P., HARTLEY J.W., DAWE C.J.
Further studies on antibody status of mice and response of their litters to parotid-tumor (polyoma) virus.
J. Nat. Cancer Inst. 1962, 28, 629.
- 238 - LAW L.W.
Studies of the significance of tumor antigens in induction and repression of neoplastic diseases : presidential adress.
Cancer Res. 1969, 29, 1.

- 239 - LAWRENCE H.S.
Delayed sensitivity and homograft sensitivity.
Ann. Rev. Med. 1960, 11, 207.
- 240 - LEJNEVA O.M., ZILBER L.A., IEVLEVA E.S.
Humoral antibodies to methylcholanthrene sarcomas detected by a
fluorescent technique.
Nature 1965, 206, 1163.
- 241 - LEVINE S.
Cerebral white matter : selective spread of pneumococcal polysaccha-
rides.
Science 1963, 139, 605.
- 242 - LEVY J.P., KOURILSKY F.
Antigènes des tumeurs et leucémies induites par les oncornavirus.
Communication au Congrès "Cancer et Immunité", Paris 13-14, Octobre 1971.
- 243 - LEWIS M.R., MAXWELL D.B., APTEKMAN P.M.
Atrophy of sarcoma in rats followed by tumor immunity ; a surgical
method for development of tumor immunity in rats.
Surgery 1951, 30, 689.
- 244 - LEWIS M.R., APTEKMAN P.M.
Atrophy of tumors caused by strangulation and accompanied by the
development of tumor immunity in rats.
Cancer 1952, 5, 411.
- 245 - LEWIS M.G., IKONOPIS R.L., NAIRN R.C., PHILLIPS T.M., FAIRLEY G.H.,
BODENHAM D.C., ALEXANDER P.
Tumor specific antibodies in human malignant melanoma and their
relationship to extent of disease.
Brit. Med. J. 1969, 3, 547.
- 246 - LEY A., CAMPILLO D., OLIVERAS C.
Extracranial metastasis of glioblastoma multiforme.
J. Neurosurg. 1961, 18, 313.
- 247 - LEY A., GUITART J.M., OLIVERAS C.
Surgical management of intracranial gliomas.
J. Neurosurg. 1962, 19, 365.
- 248 - LINDER O.E.
Survival of skin homografts in methylcholanthrene - treated mice
and in mice with spontaneous mammary cancers.
Cancer Res. 1962, 22, 380.

- 249 - LORENZ F.K., CONGDON C.C.
Some aspects of the role of hematopoietic tissues in the pathogenesis and treatment of experimental leukemia.
Rev. Hematol. 1955, 10, 476.
- 250 - LUKES R.J., BUTLER J., HICKS E.B.
Le pronostic de la maladie de Hodgkin d'après la variété histologique et le stade clinique. Rôle des réactions de l'hôte.
Nouv. Rev. franç. Hémat. 1966, 6, 15.
- 251 - LUND H.J.C.
Vaccinations of rats against the Yoshida ascites sarcoma with the formation of complement fixing antibody.
Brit. J. Cancer 1957, 11, 475.
- 252 - Mc CREDIE J.A., BROWN E.R., COLE W.H.
Immunologic treatment of tumors.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959, 100, 31.
- 253 - Mc DOWELL E.C., POTTER J.S., TAYLOR M.J.
Influence of transplantation upon immunological properties of leukemic cells.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1939, 25, 416.
- 254 - Mc GOVERN J.J.Jr., RUSSEL P.S., ATKINE L., WEBSTER E.N.
Treatment of terminal leukemia relapse by total body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission.
New Eng. J. Med. 1959, 260, 675.
- 255 - MACKAY E.N., SELLERS A.H.
Citée par J. Poirier. Les tumeurs malignes du système nerveux central.
Presse Med. 1969, 77, 1327.
- 256 - Mc KEE R.W., GARCIA E., TROEH R., SCHULTZ W.
Establishment of resistance to the growth Ehrlich ascites carcinoma in C 57 black mice.
Acta U.I.C.C. 1959, 15, 955.
- 257 - MADUROS B.P., SCHWARTZ S.O., SCHOOLMAN H.M.
Studies in leukemia. IX. Active immunization of C 3H x 101 mice against induction leukemia.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1958, 99, 222.
- 258 - MAISIN J.
Essai d'immunothérapie du cancer expérimental.
Acta U.I.C.C. 1963, 19, 94.

- 259 - MAHALEY M.S., DAY E.D.
Immunological studies of human gliomas.
J. Neurosurg. 1965, 23, 363.
- 260 - MAHALEY M.S.Jr., MAHALEY J.L., DAY E.D.
The localization of radio-antibodies in human brain tumors. II -
Radioautography.
Cancer Res. 1965, 25, 779.
- 261 - MALMGREN R.A., BENNISON B.E., Mc KINLEY T.W.Jr.
Reduced antibody titers in mice treated with carcinogenic and cancer
chemotherapeutic agents.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 79, 484.
- 262 - MARTIN D.C., RUBINI M., ROSEN V.S.
Cadaveric renal homotransplantation with inadvertent transplantation
of carcinoma.
J. Amer. Med. Ass. 1965, 192, 752.
- 263 - MARTINEZ C., AUST J.B., BITTNER J.J., GOOD R.
Continuous growth of intransplants of a mammary tumor associated
with the development of immunity in mice.
Cancer Res. 1957, 17, 205.
- 264 - MASOPUST J., KITHIER K., RADL J., KOUTECKY J., KOTAL L.
Occurrence of fetoprotein in patients with neoplasms and non neo-
plastic diseases.
Int. J. Cancer 1968, 3, 364.
- 265 - MATHE G., BERNARD J.
Essai de traitement par l'irradiation X suivie de greffe de cellules
myéloïdes homologues de souris atteintes de leucémie spontanée très
avancée.
Bull. Cancer 1958, 45, 280.
- 266 - MATHE G., BERNARD J., SCHWARZENBERG L., LARRIEU M.J., LALANNE C.M.,
DUTREIX A., DENOIX P., SURMONT J., SCHWARZMANN V., CEOARA B.
Essai de traitement des sujets atteints de leucémie aigue en rémis-
sion par l'irradiation totale suivie de transfusion de moelle osseuse
homologue.
Rev. franç. Et. clin. biol. 1959, 4, 675.
- 267 - MATHE G., BERNARD J., SCHWARZENBERG L., LARRIEU M.J., LALANNE C.M.,
DUTREIX A., AMIEL J.L., SURMONT J.
Nouveaux essais de greffe de moelle osseuse homologue après irradia-
tion totale chez des enfants atteints de leucémie aigue en rémission.
Le problème de syndrome secondaire chez l'homme.
Rev. Hématol. 1960, 15, 115.

- 268 - MATHE G., AMIEL J.L., FRIEND C.H.
Essai de traitement de la leucémie de Ch. Friend par la greffe de cellules hématopoiétiques de donneurs vaccinés contre le virus.
Bull. Cancer 1962, 49, 416.
- 269 - MATHE G., AMIEL J.L., MATSUKURA M., MERY A.M.
Restauration hématopoiétique de souris irradiées par greffe de moelle osseuse allogénique de plusieurs donneurs de diverses lignées.
C.R. Acad. Sci. 1962, 255, 3480.
- 270 - MATHE G., AMIEL J.L., NIEMETZ J.
Greffe de moelle osseuse après irradiation totale chez des souris leucémiques suivie de l'administration d'un antimitotique pour réduire la fréquence du syndrome secondaire et ajouter à l'effet antileucémique.
C.R. Acad. Sci. 1962, 254, 3603.
- 271 - MATHE G., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., CATTAN A., SCHNEIDER M.
Chimérisme hématopoiétique chez l'homme après greffe de moelle osseuse allogénique. Contrôle du syndrome secondaire. Tolérance spécifique liée au chimérisme.
C.R. Acad. Sci. 1963, 257, 3527.
- 272 - MATHE G., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., CATTAN A., SCHNEIDER M.
Haematopoietic chimera in man after allogenic (homologous) bone marrow transplantation.
Brit. Med. J. 1963, 2, 1633.
- 273 - MATHE G., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., CATTAN A., SCHNEIDER M., DE VRIES M.J., TUBIANA M., LALANNE C.M., BINET J.L., PAPIERNIK M., SEMAN G., MATSUKURA M., MERY A.M., SCHARZMANN V., FLAISLER A.
Successful allogenic bone marrow transplantation in man : chimerism, induced tolerance and possible anti-leukemic effects.
Blood, 1965, 25, 179.
- 274 - MATHE G., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., CATTAN A., SCHNEIDER M.
Adoptive immunotherapy of acute leukemia : experimental and clinical research.
Cancer Res. 1965, 25, 1525.
- 275 - MATHE G.
Les réactions immunologiques et les cancers. Les essais d'immunothérapie.
Cahiers Coll. Med. Hop. Paris, 1966, 7, 677.
- 276 - MATHE G.
Antigénicité nouvelle (démontrée par isogreffe) d'un fragment de peau prélevé cinq jours après injection intradermique de di-méthylbenzanthracène.
Rev. franç. Et. clin. biol. 1967, 12, 380.

- 277 - MATHE G.
Antigénicité nouvelle (démontrée par isogreffe) d'un fragment de
peau de souris infectée par un virus leucémigène.
C.R. Acad. Sci. D. 1967, 264, 2702.
- 278 - MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L.
Approches immunologiques du traitement des leucémies. Premiers
résultats chez l'homme.
Nouv. Rev. franç. Hémat. 1967, 7, 721.
- 279 - MATHE G.
Immunothérapie active de la leucémie L 1210 appliquée après la
greffe tumorale.
Rev. franç. Et. clin. biol. 1968, 13, 881.
- 280 - MATHE G., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., CATTAN A.,
SCHLUMBERGER J.R., HAYAT M., VASSAL (F. de).
Démonstration de l'efficacité de l'immunothérapie active dans la
leucémie aigue lymphoblastique humaine.
Rev. franç. Et. clin. biol. 1968, 13, 454.
- 281 - MATHE G., AMIEL J.L., DORE J.F.
Les néoantigènes des cellules cancéreuses et leurs significations.
Rev. franç. Et. clin. biol. 1968, 13, 937.
- 282 - MATHE G., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., CATTAN A.,
SCHLUMBERGER J.R., HAYAT M., VASSAL (F. de).
Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia.
Lancet 1969, 1, 697.
- 283 - MATHE G.
Approaches to the immunological treatment of cancer in man.
Brit. Med. J. 1969, 4, 7.
- 284 - MAZUREK C., DUPLAN J.F.
Stimulation et inhibition de la croissance du carcinome ascitique
d'Ehrlich par des cellules tumorales irradiées.
Bull. Cancer 1959, 46, 119.
- 285 - MAZUREK C., DUPLAN J.F.
Modifications de la croissance du carcinome ascitique d'Ehrlich
par des cellules irradiées et injectées avant ou après les cellules
d'Ehrlich normales.
Bull. Cancer 1959, 46, 824.
- 286 - MAZUREK C., DUPLAN J.F.
Transfert de l'immunité acquise contre la tumeur solide d'Ehrlich.
Bull. Cancer 1961, 48, 68.

- 287 - MAZUREK C., DUPLAN J.F.
Etudes sur l'immunité provoquée de la tumeur d'Ehrlich.
Acta U.I.C.C. 1963, 19, 124.
- 288 - MAZUREK C., DUPLAN J.F.
Influence de l'irradiation X et de la restauration par des cellules
isologues de différentes origines sur l'immunité provoquée contre
la tumeur d'Ehrlich.
Bull. Cancer 1963, 50, 19.
- 289 - MEDAWAR P.B.
Immunity to homologous grafted skin III. Fate of skin homografts
transplanted to brain, to subcutaneous tissues and to anterior
chamber of the eye.
Brit. J. Exp. Path. 1948, 29, 58.
- 290 - MIKULSKA Z.B., SMITH C., ALEXANDER P.
Evidence for an immunological reaction of host directed against its
own actively growing primary tumor.
J. Nat. Cancer Inst. 1966, 36, 29.
- 291 - MIRAND E.A., GRACE J.T., HOFFMAN J.G.
Inhibition of mouse tumors transplants by polyoma virus inoculation.
Virology 1963, 21, 56.
- 292 - MITCHISON N.A.
Passive transfer of transplantation immunity.
Nature 1953, 171, 267.
- 293 - MITCHISON N.A., DUBE O.L.
Studies on the immunological response to foreign tumor transplants
in the mouse. II. The relation between hemagglutinating antibody and
graft resistance in the normal mouse and mice pretreated with tis-
sue preparations.
J. Exp. Med. 1955, 102, 179.
- 294 - MITCHISON N.A.
Isoantibody against a tumor.
Transplant. Bull. 1955, 2, 93.
- 295 - MITTS M.G.
Autotransplantation of gliomas.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1964, 23, 324.
- 296 - MITTS M.G., WALKER A.E.
Autoimmune response to malignant glial tumors. Preliminary obser-
vation.
Neurology, 1965, 15, 474.

- 297 - MÖLLER E., MÖLLER G.
Quantitative studies of the sensitivity of normal and neoplastic mouse cells to the cytotoxic action of isoantibodies.
J. Exp. Med. 1962, 115, 527.
- 298 - MÖLLER G.
Studies on the mechanism of immunological enhancement of tumor homografts. I. Specificity of immunological enhancement.
J. Nat. Cancer Inst. 1963, 30, 1153.
- 299 - MÖLLER G.
Studies on the mechanism of immunological enhancement of tumor homografts. II. Effect of isoantibodies on various tumor cells.
J. Nat. Cancer Inst. 1963, 30, 1177.
- 300 - MÖLLER G.
Studies on the mechanism of immunological enhancement of tumor homografts. III. Interaction between humoral isoantibodies and immune lymphoid cells.
J. Nat. Cancer Inst. 1963, 30, 1205.
- 301 - MÖLLER G.
Effect of humoral antibodies on growth of MCA induced sarcoma in syngeneic mice.
Nature 1964, 204, 846.
- 302 - MÖLLER G., MÖLLER E.
Plaque-formation by non-immune and X-irradiated lymphoid cells on monolayers of mouse embryo cells.
Nature 1965, 208, 260.
- 303 - MÖLLER E.
Antagonistic effects of humoral isoantibodies on the in vitro cytotoxicity of immune lymphoid cells.
J. Exp. Med. 1965, 122, 11.
- 304 - MOLOMUT N., GROSS L., PADNOS M.
Immunological properties of tumours.
Nature 1963, 198, 38.
- 305 - MONOD J.
Summary of symposium. In : "Basic problems in neoplastic disease".
A.Gellhorn, E. Hirschberg Eds. Columbia University Press, 1962 p. 218.
- 306 - MOORE G.E., SANDBERG A., SHUBARG J.R.
Clinical and experimental observation of the occurrence and fate of tumor cells in the blood stream.
Ann. Surg. 1957, 146, 580.

- 307 - MOR G., SFORZA M., MANGIONI C.
Della possibilità di determinare stati immunitori rispetto al tumore
256 di. Walker.
Tumori 1960, 46, 529.
- 308 - MORTON D.L., GOLDMAN L., WOOD D.A.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1965, 6, 47.
Cité par : HELLSTRÖM K.E., HELLSTRÖM I. Cellular Immunity against
tumor antigens.
Adv. Cancer Res. 1969, 12, 167.
- 309 - MORTON D.L., MALMGREN R.A., HOLMES E.C., KETCHAM A.S.
Demonstration of antibodies against human malignant melanomas by
immunofluorescence.
Surgery 1968, 64, 233.
- 310 - MORTON D.L., MALMGREN R.A., HALL W.T., SCHILDOVSKY G.
Immunologic and virus studies with human sarcomas.
Surgery 1969, 66, 152.
- 311 - MURPHY J.B., STURM E.
Conditions determining transplantability of tissues to brain.
J. Exp. Med. 1923, 38, 183.
- 312 - NADLER S.H., MOORE G.E.
Immunotherapy of malignant disease.
Arch. Surg. 1969, 99, 376.
- 313 - NAZERIAN K., PURCHASE H.G.
Combined fluorescent-antibody and electron microscopy study of Ma-
rek's disease virus-infected cell culture.
J. Virology 1970, 5, 79.
- 314 - NIGOGOSYAN G., DE LA PAVA S., PICKREN J.W.
Brain tumor with extracranial metastasis.
Arch. Neurol. 1962, 6, 300.
- 315 - NUNGESTER W.J., FISCHER H.
The inactivation "in vivo" of mouse lymphosarcoma 6C3 HED by anti-
bodies produced in foreign host species.
Cancer Res. 1954, 14, 284.
- 316 - OLD L.J., CLARKE D.A., BENACERRAF B., GOLDSMITH M.
The reticuloendothelial system and the neoplastic process.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960, 88, 264.

- 317 - OLD L.J., BENACERRAF B., CLARKE D.A., CARSWELL E.A., STOCKERT E.
The role of the reticuloendothelial system in the host reaction
to neoplasia.
Cancer Res. 1961, 21, 1281.
- 318 - OLD L.J., BOYSE E.A., CLARKE D.A., CARSWELL E.A.
Antigenic properties of chemically-induced tumors.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1962, 101, 80.
- 319 - OLD L.J., BOYSE E.A.
Immunology of experimental tumors.
Ann. Rev. Med. 1964, 15, 167.
- 320 - OLD L.J., BOYSE E.A., GEERING G., OETTGEN H.F.
Serological approaches to the study of cancer in animals and in man.
Cancer Res. 1968, 28, 1288.
- 321 - OLD L.J., STOCKERT E., BOYSE E.A., KIM J.M.
Antigenic modulation loss of TL antigens from cells exposed to TL
antibodies. Studies of the phenomenon in vitro.
J. Exp. med. 1968, 127, 523.
- 322 - PATERSON P.Y.
Organ specific tissue damage induced by mammalian tissue-adjuvant
emulsions. In "Cellular and humoral aspects of the hypersensitive
states".
Ed. Lawrence H.S. - Hoeber-Harper, New-York 1959, p. 469.
- 323 - PATERSON P.Y.
Transfer of allergic encephalomyelitis in rats by means of lymph
node cells.
J. Exp. Med. 1960, 111, 119.
- 324 - PATERSON P.Y., HARWIN S.M.
Suppression of allergic encephalomyelitis by means of antibrain serum.
J. Exp. Med. 1963, 117, 755.
- 325 - PATERSON P.Y., WEISS H.S.
Transfer of allergic encephalomyelitis in rats by intracerebral injection
of lymphoid cells.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1965, 119, 267.
- 326 - PATERSON P.Y.
Experimental allergic encephalomyelitis and autoimmune disease.
Adv. Immunol. 1966, 5, 121.

- 327 - PILLEMER L., BLUM L., LEPOW J.R., HOSS O.A., TODD E., WARDLAW A.C.
The properdin system and immunity.
Science 1954, 120, 279.
- 328 - POLLACK W., TRIPODI D.
The role of the immune response in the establishment and rejection
of neoplastic tissue.
Int. Arch. Allerg. 1967, 32, 429.
- 329 - POTTER V.R.
Biochemical perspectives in cancer research.
Cancer Res. 1964, 24, 1085.
- 330 - PREHN R.T., MAIN J.M.
Immunity to methylcholanthrene induced sarcomas.
J. Nat. Cancer Inst. 1957, 18, 769.
- 331 - PREHN R.T.
Tumor-specific immunity to transplantation dibenz (a,h.)-anthracene-
induced sarcomas.
Cancer Res. 1960, 20, 1614.
- 332 - PREHN R.T.
Immunity to methylcholanthrene carcinogenesis.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1961, 3, 53.
- 333 - PREHN R.T.
Specific isoantigenicities among chemically induced tumors.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1962, 101, 107.
- 334 - PREHN R.T.
Tumor specific immunity to non viral tumors.
Can. Cancer Conf. 1963, 5, 387.
- 335 - PREHN R.T.
Function of depressed immunologic reactivity during carcinogenesis.
J. Nat. Cancer Inst. 1963, 31, 791.
- 336 - PREHN R.T.
A clonal selection theory of chemical carcinogenesis.
J. Nat. Cancer Inst. 1964, 32, 1.
- 337 - PREHN R.T.
Role of immunity in the biology of cancer.
Proc. Nat. Cancer Conf. 1964, 5, 97.
- 338 - PREHN R.T.
Cancer antigens in tumor induced by chemicals.
Fed. Proc. 1965, 24, 1018.

- 339 - PRINCE J.E., FARDON J.C., NUTINI L.G., SPERTI G.S.
Induced resistance to an indigenous transplantable mouse tumor.
Cancer Res. 1957, 17, 312.
- 340 - RADZIKHOVSKAYA R.M.
Zhur. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 1952, 1, 20.
Cité in : ZILBER L.A. - Specific tumor antigens.
Adv. Cancer Res. 1958, 5, 291.
- 341 - RATNER A.C., WALDORF D.S., VAN SCOTT E.J.
Alterations of lesions of mycosis fungoides lymphoma by direct
imposition of delayed hypersensitivity.
Cancer 1968, 21, 83.
- 342 - REMI M.
L'évolution de la maladie de Hodgkin. Analyse d'une série de 150
observations et revue de la littérature.
Thèse Bordeaux 1970 n  166.
- 343 - REVESZ L.
Detection of antigenic difference in isologous host-tumor systems
by pretreatment with heavily irradiated tumor cells.
Cancer Res. 1960, 20, 443.
- 344 - RIDLEY A., CAVANAGH J.B.
Lymphocytic infiltration in gliomas : evidence of possible host
resistance.
Brain 1971, 94, 117.
- 345 - ROSENAU W., MOON H.D.
Lysis of homologous cells by sensitized lymphocytes in tissue cul-
ture.
J. Nat. Cancer Inst. 1961, 27, 471.
- 346 - ROSENAU W., MOON H.D.
Cellular reactions to methylcholanthrene-induced sarcomas transplan-
ted to isogenic mice.
Lab. Invest. 1966, 15, 1212.
- 347 - ROSENAU W., MOON H.D.
Studies on the mechanism of the cytolytic effect of sensitized
lymphocytes.
J. Immunol. 1966, 96, 80.
- 348 - ROSENAU W., MORTON D.L.
Tumor-specific inhibition of growth of methylcholanthrene-induced
sarcomas in vivo and in vitro by sensitized isologous lymphoid cells
J. Nat. Cancer Inst. 1966, 36, 825.

- 349 - ROUS P.
Resistance to a tumor producing agent as distinct from resistance to the implanted tumor cells.
J. Exp. Med. 1931, 18, 416.
- 350 - ROWE W.S.
Virus specific antigens in viral tumors. In : "Cross reacting antigens and neoantigens : with implications for autoimmunity and Cancer immunity."
Trentin J., Ed., William Wilkins, Baltimore, 1967, p. 74.
- 351 - RUBIN H.
The immunological basis for non-infective Rous Sarcomas.
Symp. Quant. Biol. 1962, 27, 441.
- 352 - RUDDLE N.H., WAKSMAN B.H.
Cytotoxicity mediated by soluble antigen and lymphocytes in delayed hypersensitivity. I - Characterization of the phenomenon.
J. Exp. Med. 1969, 128, 1237.
- 353 - RUDDLE N.H., WAKSMAN B.H.
Cytotoxicity mediated by soluble antigen and lymphocytes in delayed. hyper sensitivity. III -Analysis of mechanism.
J. Exp. Med. 1969, 128, 1267.
- 354 - SACHS L.
Tumor transplantation in mice inoculated with polyoma virus.
Exp. Cell. Res. 1961, 24, 185.
- 355 - SANFORD B.H.
An alteration in tumor histocompatibility induced by neuraminidase.
Transplantation 1967, 5, 1273.
- 356 - SCHEINBERG L.C., SUZUKI K., DAVIDOFF M.M., BERLIN R.R.
Immunization against intracerebral transplantation of a glioma in mice.
Nature 1962, 193, 1194.
- 357 - SCHEINBERG L.C., SUZUKI K., EDELMANF., DAVIDOFF L.M.
Studies in immunization against a transplantable cerebral mouse glioma.
J. Neurosurg. 1963, 20, 312.
- 358 - SCHEINBERG L.C., EDELMAN F.L., LEVY W.A.
Is the brain an immunologically privileged site ? I - Studies based on intracerebral tumor homotransplantation and isotransplantation to sensitized hosts.
Arch. Neurol. 1964, 11, 248.

- 359 - SCHWARTZ S.O., SPURRIER W., SCHOOLMAN H.M.
Studies in leukemia. X-Passive immunization of C₃H mice.
J. Lab. Clin. Med. 1959, 54, 562.
- 360 - SCHWARZENBERG L., MATHE G., GROUCHY (J. de), NAVA (C. de), VRIES (M.J. de), AMIEL J.L., CATTAN A., SCHNEIDER M., SCHLUMBERGER J.R.
White blood cell transfusions.
Israël J. Med. Sci. 1965, 1, 925.
- 361 - SCHWARZENBERG L., NAGI N.S., PRADET-BALADE O., MATHE G.
Utilisation pour la separation des lymphocytes sanguins du séparateur de cellules à débit continu.
Nouv. Rev. franç. Hémat. 1968, 8, 579.
- 362 - SEKLA B., BARVIC M.
Passive transfer of tumor-resistant agent by serum injection.
Nature 1956, 178, 497.
- 363 - SEKLA B.
Passive transfer of antitumour factors through milk in rats.
Nature 1958, 181, 1600.
- 364 - SHIRAI Y.
Transplantation of rat sarcoma in adult heterogenous animals.
Japan. Med. World 1921, 1, 14.
- 365 - SHOPE R.E.
Immunization of rabbits to infections papillomatis.
J. Exp. Med. 1937, 65, 219.
- 366 - SIPERSTEIN M.D., FAGAN V.M.
Deletion of the cholesterol negative feedback system in liver tumors.
Cancer Res. 1964, 24, 1108.
- 367 - SJÖGREN H.O., HELLSTRÖM I., KLEIN G.
Resistance of polyoma virus immunized mice to transplantation of established polyoma tumors.
Exp. Cell. Res. 1961, 23, 204.
- 368 - SJÖGREN H.O.
Immunity to virus induced tumors.
Can. Cancer Conf. 1963, 5, 377.
- 369 - SJÖGREN H.O.
Transplantation methods as a tool for detection of tumor-specific antigens.
Progr. Exp. Tumor Res. 1965, 6, 289.

- 370 - SKURKOVICH S.V., KISLJAK N.S., MACHONOVA L.A., BEGUNENKO S.A.
Active immunization of children suffering from acute leukaemia in acute phase with "live" allogenic leukaemic cells.
Nature 1969, 233, 509.
- 371 - SKURKOVICH S.V., MACHONOVA L.A., REZNICHENKO F.M., CHERVONSKIY G.I.
Treatment of children with acute leukaemia by passive cyclic immunization with autoplasm and autoleucocytes operated during the remission periode.
Blood 1969, 33, 186.
- 372 - SMITH R.T.
Tumor specific immune mechanisms.
New Engl. J. Med. 1968, 278, 1207 ; 1268 ; 1326.
- 373 - SNELL G.D., CLOUDMAN A.M., FAILOR E., DOUGLASS P.
Inhibition and stimulation of tumor homotransplants by prior injection of lyophilized tumor tissue.
J. Nat Cancer Inst. 1946, 6, 303.
- 374 - SNELL G.D.
The effect of prior injection of cell fraction produced by differential centrifugation on the growth of tumor homotransplants in mice.
Anat. Rec. 1951, 111, 84.
- 375 - SNELL G.D.
Histocompatibility genes of the mouse.
J. Nat. Cancer Inst. 1958, 20, 787.
- 376 - SNELL G.D.
Transplantable tumors. In "The physiopathology of Cancer".
(Hamburger F. ed.), Hoeber, New-York, 2° ed., 1959 p. 293.
- 377 - SORN F., VESELY J.
The immunization of leukaemic AK mice with isologous leukaemic cells incubated in 5-bis- (2 chloro-ethyl)-aminomethyluracil.
Neoplasma 1963, 10, 217.
- 378 - SONTAM C.M.
Relationship of immunology to cancer. A review.
Cancer Res. 1960, 20, 271.
- 379 - SOUTHAM C.M., BRUNSCHWIG A., LEVIN A.G., DIZON Q.
Effect of leucocytes on transplantability of human cancer.
Cancer 1966, 19, 1743.
- 380 - SOUTHAM C.M.
Evidence for cancer-specific antigens in man.
Progr. Exp. Tumor Res. 1967, 9, 1.

- 381 - SOUTHAM C.M.
Co-existence of allogenic tumor growth and homograft immunity in man.
Europ. J. Cancer 1968; 4, 507.
- 382 - SOUTHAM C.M.
Cité in KLEIN G., OETTGEN H.F. Immunologic factors involved in growth
of primary tumors in human or animals hosts.
Cancer Res. 1969, 29, 1741.
- 383 - STANISLAWSKI-BIRENCWJAJG M., URIEL J., GRABAR P.
Association of embryonic antigens with experimentally induced hepatic
lesions in the rat.
Cancer Res. 1967, 27, 1990.
- 384 - STERN K., DAVIDSOHN I.
Presence of Forssman antigen in inbred mice.
J. Immunol. 1956, 77, 305.
- 385 - STERN K.
New approach to tumor immunity.
Nature 1960, 185, 787.
- 386 - STEWART T.H.M.
The presence of delayed hypersensitivity reaction in patients toward
cellular extracts of their malignant tumors. I - The role of tissue
antigen, non specific reaction of nuclear material, and bacterial
antigen as a cause for this phenomenon. II - A correlation between
the histologic picture of lymphocyte infiltration of the tumor stro-
ma, the presence of such a reaction, and a discussion of the signi-
ficance of this phenomenon.
Cancer (Philad.) 1969, 23, 1368 ; 1380.
- 387 - STJERNSWÄRD J.
Immunodepressive effect of 3-methylcholanthrene. Antibody formation
at the cellular level and reaction against weak antigenic homografts.
J. Nat. Cancer Inst. 1965, 35, 885.
- 388 - STERNSWÄRD J.
Age-dependent tumor-host barrier and effect of carcinogen-induced
immunodepression on rejection of isografted methylcholanthrene-indu-
ced sarcoma cells.
J. Nat. Cancer Inst. 1966, 37, 505.
- 389 - STJERNSWÄRD J.
Further immunological studies of chemical carcinogenesis.
J. Nat. Cancer Inst. 1967, 38, 515.

- 390 - STJERNSWÄRD J.
Immunity to tumors in man and the possibility of immunotherapy.
Communication présentée au Congrès "Cancer et Immunité" Paris
13-14 octobre 1971.
- 391 - STONE H.B., CURTIS R.M., BREWER J.H.
Can resistance to cancer be induced ?
Ann. Surg. 1951, 134, 519.
- 392 - STORTI E., TORELLI U., LENZI M.
Trapianti di midollo e terapia antiblastica-Minerva Medica 1959,
50, 2891.
- 393 - SUMMER W.C., FORAKER A.G.
Spontaneous regression of human melanoma ; clinical and experimen-
tal studies.
Cancer (Philad.) 1960, 13, 79.
- 394 - SYMES M.O., RIDDEL A.G., IMMELMAN E.J., TERBLANCHE J.
Immunologically competent cells in the treatment of malignant di-
sease.
Lancet 1968, 1, 1054.
- 395 - TATARINOV Y.S.
Présence d'une globuline embryospécifique dans le serum des malades
atteints de cancer primitif du foie. (Russe).
Vop. Med. Khim. 1964, 10, 90.
- 396 - TAVERAS J.M., THOMPSON H.G., POLL J.C.
Should we treat glioblastoma multiforme ? A study of survival in
425 cases.
Amer. J. Roentgenol. 1962, 87, 473.
- 397 - TAYLOR W.H.
Proteinases of the stomach in health and disease.
Physiol. Rev. 1962, 42, 519.
- 398 - TEIMOURIAN B., Mc CUNE W.S.
Surgical management of malignant melanoma.
Amer. Surg. 1963, 29, 515.
- 399 - THE (G de), SCHRYVER (A. de), KLEIN G.
Surface antigens on lymphoblastoid cells derived from nasopharyngeal
carcinoma.
Clin. Exp. Immunol. 1970, 7, 161.

- 400 - 401 - THOMAS L., PATERSON P.Y., SMITHWICK B.
Acute disseminated encephalomyelitis following immunization with homologous brain extracts ; studies on the role of circulating antibody in production of condition in dogs.
J. Exp. Med. 1950, 92, 133.
- 402 - THOMAS E.D., LOCHTE H.L., CANNON J.H., SAHLER O.D., FERREBERE J.W.
The treatment of acute leukemia by supralethal whole-body irradiation and isologous marrow transplantation.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 1709.
- 403 - THOMSON D.M.P., KRUPPEY J., FREEDMAN S.O., GOLD P.
The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of human digestive system.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1969, 64, 161.
- 404 - THOMSON J.S.
An "in vitro" study of antileukemic serum.
Blood 1955, 10, 1228.
- 405 - TING R.C., LAW L.W.
Thymic function and carcinogenesis.
Prog. Exp. Tumor Res. 1967, 9, 165.
- 406 - TRENTIN J.J.
Whole body X-ray and bone marrow therapy of leukemia in mice.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 1957, 2, 256.
- 407 - TRENTIN J.J.
Homologous disease in unirradiated F1 hybrid mice receiving parental lymphoid tissue. In "Biological problems of grafting".
Liège 1957, Univ. Liège ed. 207.
- 408 - TRENTIN J.J., VAN HOOSIER G.L.Jr., SAMPER L.
The oncogenicity of human adenoviruses in hamsters.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1968, 127, 683.
- 409 - TROUILLAS P., LAPRAS Cl., GOUTELLE A., THIERRY A., DECHAUME J.P., FISCHER G., ARCHIMBAUD J.P., TOMMASI M., CARRAZ M.
L'immunothérapie cellulaire des glioblastomes cérébraux. A propos de deux résultats.
J. Med. Lyon 1969, 1172, 1269.
- 410 - TROUILLAS P., LAPRAS Cl.
Immunothérapie active des tumeurs cérébrales. A propos de 20 cas.
Neuro-chirurgie 1970, 16, 143.

- 411 - TROUILLAS P.
Bases théoriques de l'immunothérapie des tumeurs cérébrales.
Rev. Lyon, Med. 1970, 19, 35.
Cité in : POIRIER J. une nouvelle voie thérapeutique des tumeurs
cérébrales : immunothérapie ?
Presse Med. 1970, 78, 1724.
- 412 - TROUILLAS P., LAPRAS Cl.
Immunothérapie de 25 tumeurs cérébrales malignes.
Presse Med. 1970, 78, 505.
- 412 a - TROUILLAS P.
Carcino-fetal antigen in glial tumours.
Lancet 1971, 2, 552.
- 412 b - TROUILLAS P.
Immunologie des tumeurs cérébrales : l'antigène carcino-foetal glial.
Communication présentée au Congrès "Cancer et Immunité".
Société française d'Immunologie et Association française pour l'Etude
de Cancer.
Paris 13-14 Octobre 1971. A paraître dans : Annales de l'Institut
Pasteur de Paris.
- 413 - TSOI M.S., WEISER R.S.
Mechanisms of immunity to sarcoma allografts in the C57BL/Ks mouse.
I - Passive transfer studies with immune peritoneal macrophages in
X-irradiated hosts.
J. Nat. Cancer Inst. 1968, 40, 23.
- 414 - URIEL J., NECHAUD (B. de), STANISLAWSKI-BIRENCWAJC M., MASSEYEFF L.,
LEBLANC C., QUENUM C., LOISILLIER F., GRABAR P.
Le diagnostic du cancer primaire du foie par des méthodes immunologiques.
Presse méd. 1968, 76, 1415.
- 415 - VAAGE J.
Nonvirus-associated antigens in virus-induced mouse mammary tumors.
Cancer Res. 1968, 28, 2477.
- 416 - VAUGHAM J.W.
Cancer vaccine and anticancer globulins as an aid in surgical treat-
ment of malignancy.
J. Amer. Med. Assoc. 1914, 63, 1258.
- 417 - VIAZOV O.E.
Cité par Kolmykova V.N., Eroshkina A.M.
Ressemblances et différences dans la composition antigénique des
tissus humains embryonnaires, tumoraux et normaux.
(Russe). Probl. Oncol. 1962, 54.

- 418 - VIZA D., DAVIES D.A.L., TODD R., BERNARD-DEGANI O., BERNARD Cl., HARRIS R.
Mise en évidence, isolement et purification partielle d'antigènes leucémiques chez l'homme.
Presse méd. 1970, 78, 2259.
- 419 - VRIES (M.J. de), VOS O.
Treatment of mouse lymphosarcoma by total body X-irradiation and by infection of bone marrow and lymph node cells.
J. Nat. Cancer Inst. 1958, 21, 1117.
- 420 - WAKSMAN B.H.
Expérimental allergic encephalomyelitis and autoallergic diseases.
Int. Arch. Allergy 1959, 14, suppl. 1, 87.
- 421 - WAKSMAN B.H., ARBONYS S., ARNASON B.G.
The use of specific "lymphocyte" anti-sera to inhibit hypersensitive reactions of the "delayed" type.
J. Exp. Med. 1961, 114, 997.
- 422 - WAKSMAN B.H.
In : ASTROM K.E., WADSMAN B.H. The passive transfer of experimental allergic encephalomyelitis and neuritis with living cells.
J. Pathol. Bacteriology 1962, 1, 83.
- 423 - WEISS D.W., FAUKIN L.J.Jr., OME (K.B. de).
Acquisition of heightened resistance and susceptibility to spontaneous mouse mammary carcinomas in the original host.
Cancer Res., 1964, 24, 732.
- 424 - WEISS D.W., BONHAG R.S., LESLIE P.
Studies on the heterologous immunogenicity of a methanol-insoluble fraction of attenuated tubercle bacilli (BCG). II - Protection against tumor isografts.
J. Exp. Med., 1966, 124, 1039.
- 425 - WIGZELL H.
Immunological depression of tumor growth in F1 hybrid parental strain systems.
Cancer Res., 1961, 21, 365.
- 426 - WILLIAMS A.C., KLEIN E.
Experiences with local chemotherapy and immunotherapy in premalignant and malignant skin lesions.
Cancer (Philad.) 1970, 25, 450.
- 427 - WILSON D.B.
Quantitative studies on the behavior of sensitized lymphocytes in vitro. I - Relationship of the degree of destruction of homologous target cells to the number of lymphocytes and to the time of contact

in culture and consideration of the effects of isoimmune serum.
J. Exp. Med. 1965, 122, 143.

428 - WILSON D.B.

Quantitative studies on the behavior of sensitized lymphocytes in vitro. II - Inhibitory of the immune suppressor, Imuran, on the destructive reaction of sensitized lymphoid cells against homologous target cells.

J. Exp. Med., 1965, 122, 167.

429 - WILSON R.E., HAGER E.B., HAMPERS C.L., CORSON J.M., MERRILL J.P.
MURRAY J.E.

Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft.

New. Engl. J. Med., 1968, 278, 479.

430 - WINN H.J.

Immune mechanisms of homotransplantation. I - The role of serum antibody and complement in the neutralization of lymphoma cells.

J. Immunol., 1960, 84, 530.

431 - WOOD W.C., MORTON D.L.

Microcytotoxicity test : Detection in sarcoma patients of antibody cytotoxic to human sarcoma cells.

Science, 1970, 170, 1318.

432 - WOODRUFF M.F., NOLAN B.

Preliminary observations on treatment of advanced cancer by injection of allogenic spleen cells.

Lancet, 1963, 2, 426.

433 - WOODRUFF M.F.A., BOAK J.L.

Inhibitory effect of injection of Corynebacterium Parvum on the growth of tumor transplants in isogenic hosts.

Brit. J. Cancer 1966, 20, 345.

434 - YOSHIDA T.O., SOUTHAM C.M.

Attempts to find cell associated immune reaction against antiochthonous tumors.

Japan J. Exp. Med., 1963, 33, 369.

435 - YOSHIDA T.O.

Further evidence of immunologic reaction against methylcholantrene-induced autochthonous tumors.

Japan J. Exp. Med., 1965, 35, 115.

- 436 - ZILBER L.A.
Some aspects of antitumor immunity.
Neoplasma, 1959, 6, 337.
- 437 - ZILBER L.A.
On the viral etiology of cancer.
Acta U.I.C.C. 1963, 19, 219.

TABLE DES MATIERES

- <u>INTRODUCTION</u>	1
- <u>1ère PARTIE : BASES THEORIQUES DE L'IMMUNOLOGIE DES TUMEURS CEREBRALES</u>	5
. Données actuelles sur l'immunologie générale des tumeurs	7
Chap. 1 : L'antigénicité tumorale	9
Chap. 2 : La nature des réactions immunitaires de l'hôte	23
Chap. 3 : Les lois de l'immunologie des tumeurs	39
Chap. 4 : L'immunothérapie antitumorale	45
. Données actuelles sur l'immunologie du système nerveux	59
Chap. 5 : Le cerveau est-il un site immunologique privilégié ?	59
. Données expérimentales sur l'immunologie des tumeurs cérébrales	65
Chap. 6 : Les tumeurs du système nerveux central sont-elles immunologiquement privilégiées ?	65
Conclusion	73
- <u>2ème PARTIE : METHODES ET MALADES</u>	75
Chap. 7 : Méthodes thérapeutiques	77
Chap. 8 : 43 observations d'immunothérapie	87
- <u>3ème PARTIE : RESULTATS THERAPEUTIQUES DE L'IMMUNOTHERAPIE DES GLIOMES</u>	117
Chap. 9 : Analyse des résultats	119
- <u>4ème PARTIE : DONNEES BIOLOGIQUES TIREES DE L'IMMUNISATION DES GLIOMES</u>	137
Chap. 10 : L'antigène carcino-foetal	139
Chap. 11 : Immunisation humorale anti-gliome	163

Chap. 12 : Immunisation cellulaire anti-gliome	171
Chap. 13 : Corrélations immuno-cliniques	203
SYNTHESE ET PERSPECTIVES	211
CONCLUSIONS	213
BIBLIOGRAPHIE	217

o ° u

